

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»**

На правах рукописи

Хрячкова Оксана Николаевна

**ОБЩИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ
КОРОНАРНОГО КАЛЬЦИНОЗА И НАРУШЕНИЙ МИНЕРАЛЬНОЙ
ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
СЕРДЦА**

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация

на соискание учёной степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Григорьев Евгений Валерьевич

Кемерово – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Биологическая значимость внекостной кальцификации.....	14
1.2 Клиническая и эпидемиологическая значимость кальцификации коронарных артерий.....	18
1.3 Гипотезы развития патологической кальцификации.....	26
1.4 Механизмы патологической кальцификации.....	29
1.5 Роль факторов фосфорно-кальциевого обмена, маркеров метаболизма костной ткани и половых гормонов в процессах патологической кальцификации	32
1.6 Взаимосвязь патофизиологических механизмов развития коронарной кальцификации и нарушений минеральной плотности костной ткани.....	40
ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1 Общая характеристика объектов исследования.....	45
2.2 Методы исследования.....	48
2.2.1 Лабораторные методы исследования.....	48
2.2.2 Инструментальные методы исследования.....	57
2.2.3 Статистическая обработка результатов исследования.....	61
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	62
3.1 Связь коронарного атеросклероза и кальциноза у мужчин при ишемической болезни сердца.....	62
3.2 Связь показателей тяжести коронарного атерокальциноза с нарушениями липидного и углеводного обмена у мужчин при ишемической болезни сердца..	69
3.3 Связь маркеров фосфорно-кальциевого обмена и показателей метаболизма костной ткани с тяжестью атерокальциноза у мужчин при ишемической болезни сердца.....	77
3.4 Показатели коронарного атерокальциноза, липидно-углеводного и костного метаболизма в зависимости от наличия и тяжести мультифокального	

атеросклероза.....	87
3.5 Связь остеопенического синдрома с показателями коронарного атеросклероза, кальциноза и нарушениями метаболизма костной ткани у мужчин при ишемической болезни сердца	91
3.6 Связь показателей андрогенного статуса с коронарным кальцинозом и маркерами метаболизма костной ткани у мужчин при ишемической болезни сердца.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	103
ВЫВОДЫ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время накоплены многочисленные клинические и экспериментальные данные, позволяющие предполагать, что нарушения фосфорно-кальциевого обмена, уменьшение минеральной плотности костной ткани и клинические проявления системного атеросклероза – это взаимосвязанные патологические состояния, имеющие общие патогенетические механизмы формирования [25, 186]. Сформировалась обоснованная точка зрения, что атеросклероз и остеопороз являются коморбидными заболеваниями, имеющими общие этиологические факторы риска и прогрессирования [1, 27, 49, 171].

По данным клинико-эпидемиологических исследований, снижение минерализации костей увеличивает риск преждевременной смерти в значительной степени не за счет развития патологических переломов, а вследствие негативного влияния на прогноз ассоциированных с атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний. Так, у женщин с остеопорозом и патологическими переломами отмечено увеличение распространенности кальцификации аорты и коронарных артерий [20].

Известно, что атеросклеротическое поражение артерий нередко сопровождается кальцификацией неоинтимы. Объем коронарного кальция может варьировать между бляшками и играть различную патофизиологическую роль по мере прогрессирования атеросклероза. На ранних этапах формирования атеросклеротической бляшки кальцификация неоинтимы приводит к повышению риска эрозии фиброзной покрышки бляшки и последующего атеротромбоза с развитием инфаркта миокарда. На более поздних стадиях массивные отложения коронарного кальция стабилизируют бляшку, однако они также ассоциированы с клиникой тяжелой коронарной недостаточности (стенокардии) и являются объективным препятствием для выполнения как хирургической, так и эндоваскулярной коронарной реваскуляризации [21]. В настоящее время нет

единого представления о патофизиологической роли коронарного кальциноза у пациентов, как с доклиническим атеросклерозом, так и с установленным диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС).

Вероятных факторов, вызывающих нарушения минеральной плотности костной ткани и развитие внекостной кальцификации, описано много, однако наиболее значимыми представляются биохимические механизмы, связанные с регуляцией уровня кальция и фосфора – прежде всего это молекулярные факторы минерального обмена костной ткани: витамин D, паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин, остеокальцин, остеопонтин, остеопротегерин [39, 51]. До настоящего времени остаются неизученными в деталях механизмы образования патологических очагов эктопической минерализации, включая отложение коронарного кальция, а также взаимосвязь маркеров кальцификации коронарных артерий и нарушений метаболизма костной ткани [29, 30, 75, 76]. При этом высокая распространенность кальцификации сердечно-сосудистых структур и возможная их связь с процессами снижения минеральной плотности костной ткани описаны у женщин с ишемической болезнью сердца, имеющих клинические проявления остеопороза [214]. В этом отношении мужчины пресенильного возраста изучены недостаточно [148]. Нет общепринятого представления о связи показателей андрогенного статуса с процессами атерокальциноза, а также с нарушениями минеральной плотности костной ткани у мужчин [161, 163].

Современные клинические и экспериментальные исследования направлены на активное изучение возможных общих биохимических факторов, ответственных за патологическую резорбцию костной ткани и внескелетную кальцификацию, что в перспективе может определить вероятность выявления молекулярных мишеней для последующих медикаментозных воздействий на «остеокоронарную» коморбидность [42].

Степень разработанности темы исследования

Вопросами изучения патофизиологии коронарной и клапанной кальцификации, ее регуляции и оценкой факторов, провоцирующих ее развитие занимался целый ряд зарубежных и отечественных патологов [Барбараш О.Л., 2011; Кутихин А.Г., 2015; Рагино Ю.И., 2016; Сагаловски С., 2016; Alexopoulos N., 2009; Vadimon L., 2012; Rajamannan N.M., 2018], однако до настоящего времени выдвинутые на основании полученных результатов гипотезы остаются необъединенными в общепринятую теорию инициации и прогрессирования коронарного кальциноза и остеопороза.

Значительный вклад в изучение эпидемиологической проблематики коронарного кальциноза в общей популяции внесли авторы крупного исследования MESA [Kronmal R.A., 2007; Budoff M.J., 2011]. Определено, что в общей популяции показатели коронарного кальция могут рассматриваться в качестве дополнительного фактора, повышающего риск развития сердечно-сосудистых событий в будущем.

Ассоциацию показателей липидного обмена с коронарной кальцификацией ранее изучалась в работах [Янковская Л.В., 2012; Parhami F., 2000; Halon D.A., 2018], однако исследования связей проатерогенных фракций липидограммы с тяжестью коронарного кальциноза и атеросклероза показали противоречивые результаты.

Результаты исследования клинико-прогностической значимости коронарного кальциноза у пациентов с подтвержденным коронарным атеросклерозом [Барбараш О.Л., 2016; Лутай М.И., 2017; Raggy P., 2011; Shemesh J., 2013; Halon D.A., 2018; Puchner S.B., 2018] также не дали однозначного ответа на вопрос о клинической роли коронарного кальция при наличии ИБС, возможно, вследствие технических ограничений основного скринингового метода детекции коронарного кальция – компьютерной томографии.

Органная кальцификация при хронической болезни почек исследовалась в работах Shanahan C.M., 1994; Chertow G.M., 2002; Block G.A. 2007; Nakamura S., 2009; Baralić M., 2019, где было обнаружено, что дисфункция почек любой

этиологии характеризуется проатерогенным эффектом и провоцирует развитие коронарной кальцификации.

Изучение связи коронарного атеросклероза и остеопороза привело к установлению выраженной связи между этими двумя состояниями у женщин в постменопаузальном периоде [Насонов Е.Л., 2002; Цурко В.В. 2009; Раскина Т.А., 2014; Сагаловски С., 2016; Crepaldi G., 2009; Anagnostis P, 2009]. Вместе с тем неясным остается вопрос взаимосвязи остеопороза и патоморфологических проявлений ишемической болезни сердца у мужчин.

При ишемической болезни сердца ранее была отмечена высокая частота дефицита витамина D, что привело к предположению о дефиците витамина D как факторе риска остеопороза и тяжелого атеросклероза [Янковская Л.В., 2012; Zitterman A., 2003; Giovannucci E., 2008; Raggi P., 2011]. Влияние андрогенного статуса на развитие резорбции костной ткани и формирование атеросклероза было исследовано в серии работ [Цыганкова О.В., 2011; Jackenhovel F., 2004; Ohlsson C., 2011; Arpacı D., 2015; Gaffney C.D., 2015], однако роль андрогенного статуса и андроген-заместительной терапии в атерогенезе остается дискуссионной.

При этом до настоящего времени нет четкого представления об общих иммунохимических факторах развития нарушений минеральной плотности костной ткани и формирования коронарного кальциноза у мужчин с ИБС.

Цель исследования

Определить общие патогенетические механизмы формирования коронарного кальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца для оптимизации подходов к диагностике тяжести остеокардиальной коморбидности и повышения эффективности ее профилактики и лечения.

Задачи исследования

1. Оценить особенности проявлений коронарного кальциноза и его связь с показателями тяжести атеросклероза коронарных артерий у мужчин с ишемической болезнью сердца.

2. Определить связь коронарного атерокальциноза с показателями, характеризующими липидно-углеводный обмен, а также с биомаркерами фосфорно-кальциевого и костного метаболизма у мужчин с ишемической болезнью сердца.

3. Установить связь коронарного атерокальциноза с рентгенологическими показателями минеральной плотности костной ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца.

4. Выявить особенности андрогенного статуса у мужчин с ишемической болезнью сердца и связь концентраций общего тестостерона с тяжестью коронарного кальциноза, показателями липидно-углеводного обмена и уровнями маркеров метаболизма костной ткани.

5. Обосновать патогенетические подходы к диагностике остеокардиальной коморбидности у мужчин с ишемической болезнью сердца на основании оценки факторов фосфорно-кальциевого, липидно-углеводного обменов, метаболизма костной ткани, а также показателей андрогенного статуса.

Научная новизна

Впервые установлено, что при ИБС коронарный кальциноз встречается у большинства пациентов мужского пола (93,7 %), при этом у них имеется тяжелый коронарный кальциноз (58,6 %). Определено, что однососудистое коронарное атеросклеротическое поражение характеризуется минимальным коронарным кальцинозом, что свидетельствует в пользу наличия патофизиологической связи между тяжестью коронарного атеросклероза и кальцификацией коронарных артерий.

Приоритетными являются полученные результаты о том, что для большинства (более 80 %) пациентов мужского пола с ИБС характерны

субклинические нарушения минеральной плотности костной ткани, а также дефицит витамина D и низкий уровень ионизированного кальция, при этом выявлена связь коронарного кальциноза и тяжести остеопенического синдрома.

Доказано, что тяжесть коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX ассоциирована с повышением концентрации в крови маркера костной деструкции щелочной фосфатазы, а тяжелый коронарный кальциноз ассоциирован с повышением концентрации фосфора и щелочной фосфатазы.

Установлена значимая обратная связь между уровнем липопротеинов высокой плотности и тяжестью мультифокального атеросклероза и коронарного кальциноза.

Оценены особенности андрогенного статуса у пациентов с ИБС, заключающиеся в проявлениях андрогенного дефицита по концентрации общего тестостерона у 8 % пациентов. Обнаружена прямая связь концентрации общего тестостерона с биомаркером костного метаболизма паратгормоном и обратная связь с показателями метаболизма липидов и углеводов – инсулином и триглицеридами.

Впервые разработаны патогенетически обоснованные подходы к диагностике тяжести остеокоронарной коморбидности у мужчин с ишемической болезнью сердца на основании оценки факторов фосфорно-кальциевого, липидно-углеводного обменов, метаболизма костной ткани, а также показателей андрогенного статуса.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Сформированы новые представления о патогенетических механизмах формирования коронарного атерокальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани. Определены биохимические маркеры, которые опосредуют коморбидное формирование системного атеросклероза, коронарного кальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани. Выявлены перспективные мишени для последующих диагностических исследований и разработки комплексных лекарственных воздействий. Результаты диссертационного

исследования внедрены в практическую лечебную деятельность и педагогический процесс.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования основана на результатах научных работ отечественных и зарубежных исследователей, посвященных всестороннему изучению феномена коронарного кальциноза, выявлению общих патогенетических факторов формирования «остеокардиологической» коморбидности: атерокальциноза и остеопенического синдрома, оценке роли биологических маркеров фосфорно-кальциевого обмена и метаболитов костной ткани в развитии костной резорбции и коронарной кальцификации. Для решения задач исследования был проведен комплекс клинико-лабораторных и инструментальных обследований пациентов с ИБС, находящихся на стационарном лечении для подготовки к выполнению коронарного шунтирования (КШ) в рамках одноцентрового одномоментного клинического исследования на базе НИИ КПССЗ. Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов описательной статистики, внутри- и межгруппового сравнения, и корреляционного анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Ишемическая болезнь сердца у мужчин с ИБС сопровождается выраженным коронарным кальцинозом, остеопеническим синдромом, дефицитом витамина D и снижением концентрации ионизированного кальция в крови.

2. Тяжесть коронарного кальциноза у мужчин с ИБС ассоциирована с распространенностью атеросклеротического поражения коронарного бассейна и снижением минеральной плотности костной ткани на фоне повышения уровней щелочной фосфатазы, остеокальцина и фосфора.

3. Общими патогенетическими факторами формирования остеокардиологической коморбидности у мужчин с ИБС являются: низкие уровни витамина D и

ионизированного кальция, а также высокие уровни щелочной фосфатазы, фосфора и остеокальцина.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки исследования (111 пациентов), широким спектром выполненных исследований, использованием современных методов исследования и статистической обработки полученных результатов, а также непосредственным участием автора во всех этапах диссертационного исследования, включая статистический анализ.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Российских конгрессах кардиологов (Москва, Екатеринбург, Санкт-Петербург, 2015-2018 гг.), Международных конгрессах «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2015-2019 гг.), Европейских конгрессах кардиологов (Барселона, Рим, Мюнхен, 2015-2017 гг.)

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 2 работы в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук по специальности «патологическая физиология (биологические науки)» и 4 статьи в отечественных и зарубежных научных журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, 10 работ в научных журналах. Опубликованы методические рекомендации для практикующих врачей с грифом Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области, а также одна монография.

Внедрения результатов работы

Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику НИИ КПССЗ и ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. академика Л.С. Барбараша» (г. Кемерово). Полученные в диссертации научные данные используются при обучении студентов на кафедрах патологической физиологии; кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Кемерово).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (обзора литературы, главы материала и методов исследования, главы результатов исследования и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы, включающего 58 отечественных и 196 зарубежных источников. В работе содержится 21 таблица и 13 рисунков.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в разработке дизайна научно-исследовательской работы, сборе данных и первичного материала, внесении информации в регистр исследования, заборе биологического материала у пациентов, постановке и проведении лабораторных исследований, в последующем анализе полученных данных и статистической обработке результатов исследования. Автор самостоятельно сформулировала цель и задачи исследования, написал все главы диссертации, провела анализ литературных данных по теме диссертации и участвовала в написании всех статей по теме диссертационной работы.

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ, директор – чл.-корр.

РАН О.Л. Барбараш) в рамках фундаментальной темы № 0546-2015-0012 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири» в составе проектной группы «Изучение особенностей фосфорно-кальциевого обмена у больных мультифокальным атеросклерозом» совместно с: врачом-кардиологом, к.м.н. А.А. Новицкой; врачом лучевой диагностики, к.м.н. А.Н. Коковым; врачом лучевой диагностики, к.м.н. В.Л. Масенко; врачом-кардиологом, д.м.н. М.В. Зыковым; врачом-кардиологом, д.м.н., доцентом В.В. Кашталапом.

Автор выражает искреннюю благодарность директору НИИ КПССЗ чл.-корр. РАН О.Л. Барбараш за научно-практическое руководство проектной группой и значимую консультативную помощь при подготовке материалов диссертационного исследования.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Биологическая значимость внекостной кальцификации

В общебиологическом смысле внекостной кальцификацией называют отложение минерализованного кальция в мягких тканях организма: в клетках или в межклеточном веществе вне костной ткани. Предполагается, что так называемой «матрицей обызвествления», которая может образовываться в различных тканях, могут быть следующие элементы клетки и структуры: лизосомы, митохондрии, межклеточное вещество (гликозаминогликаны), эластические и коллагеновые волокна соединительной ткани [224].

Кальцификация артерий – это высокоорганизованный клеточный процесс, похожий на процесс физиологического формирования костей. Эктопированный сосудистый кальцинат обычно состоит из компонентов, подобных костной ткани: фосфатов, солей кальция, гидроксиапатита, коллагена типа I, остеопонтинина, костного морфогенного белка, остеокальцина, остеоонектина и матриксного ГЛА-белка [89].

Кальций – один из самых распространенных по количественным характеристикам из присутствующих в человеческом организме минеральных компонентов. Этот элемент поддерживает нормальный сердечный ритм и способствует гомеостазу сердечно-сосудистой системы в целом. Почти все содержание кальция в организме приходится на кости и зубы, и лишь 1 % содержится в сыворотке крови [10]. Однако именно уровень этого маркера в крови свидетельствует о нарушениях минерального обмена и склонности к кальцификации, в частности [125].

Кальций поступает в организм с пищей. В начальном отделе тонкой кишки в условиях кислой среды под контролем витамина D и желчных кислот образуется растворимый фосфат кальция, который адсорбируется и накапливается в костях в

виде гидроксиапатита. Освобождение кальция из кости происходит лакунарным рассасыванием (с помощью остеокластов) и при гладкой резорбции (без участия клеток), в результате чего образуется так называемая «жидкая кость» [10].

Регуляция обмена кальция осуществляется: паратгормоном, паратирином (ПТГ), который способствует выведению кальция из костной ткани путем стимуляции активности остеокластов, повышая его концентрацию в крови; а также кальцитонином, который способствует депонированию кальция в костной ткани, снижая его уровень в крови. Дисбаланс кальциевого гомеостаза с отложением его солей носит разные названия: известковая дистрофия, обызвествление, кальциноз, кальцификация. При этом имеется в виду один и тот же патологический процесс внекостного отложения солей кальция в разных тканях. В его основе лежит выпадение нерастворимых солей кальция из растворимого состояния и отложение их в клетках и межклеточном веществе. По локализации выделяют внутриклеточное и внеклеточное обызвествление.

Нерастворимые соли кальция откладываются в разных типах тканей, но чаще всего в интерстициальных оболочках различных полых и паренхиматозных внутренних органов, в субинтимальном или среднем слое артерий или легочных вен, на створках клапанов сердца. При развитии кальцификации происходит защелачивание в этих структурах, что является пусковым фактором обызвествления. Выпавшие в осадок в тканях соли кальция морфологически могут иметь вид некристаллических аморфных депозитов.

Известно, что в зависимости от преобладания местных или общих факторов развития кальцификации выделяют три типа патологической кальцификации: метастатическую, метаболическую и дистрофическую [10].

Метастатическая кальцификация - это отложения солей кальция в неизмененных патологическими процессами тканях. Этот процесс обусловлен повышением концентрации ионов кальция и фосфора в крови (при гиперкальциемии и гиперфосфатемии на фоне гиперпаратиреоза, гипертиреозидизма, при гипокортицизме, лейкозах, гиповитаминозе витамина D) [165].

Метаболическая кальцификация – это процесс, вызванный нарушением стойкости буферных систем крови и других тканевых жидкостей (рН и белковые коллоиды). Именно вследствие этого развивается дальнейшее осаждение солей кальция в тканях, даже в случае его невысокой концентрации [165].

Дистрофическая кальцификация – это активный процесс, развивающийся на фоне септического или асептического воспаления некротизированных тканей, которые замещаются соединительнотканными структурами. Таким образом, происходит развитие кальцификации в фиброзных атеросклеротических бляшках при атеросклерозе, атеротромбозе. Чаще всего дистрофическая кальцификация сопровождается образованием кристаллических минералов, образованных фосфатом кальция. Если обызвествления приобретают каменистую плотность, то морфологи называют их петрификатами.

Процесс дистрофической кальцификации характеризуется наличием двух фаз: инициации (образованием ядра кальцификации в ткани – нуклеации) и дальнейшего распространения (внутри клетки и в межклеточном пространстве). Ядра внутриклеточной кальцификации при дистрофическом ее типе чаще всего располагаются в митохондриях некротизированных клеток, либо клеток, подвергшихся апоптозу. Внеклеточная кальцификация развивается в везикулах межклеточного вещества, где кальций осаждается благодаря его сродству к кислым фосфолипидам. Далее в везикулах накапливаются фосфаты, которые активно выделяются при некрозе и апоптозе клеток в межклеточное пространство.

Результатом этого процесса является образование микрокристаллов, склонных к постепенному росту. При этом скорость образования и роста ядер кальцификации зависит от концентрации фосфора и кальция во внеклеточной жидкости. Концентрации этих ионов регулируются структурами внеклеточного матрикса - неколлагеновыми протеинами (остеокальцин, остеопонтин).

Следует отметить, что при дистрофической кальцификации гомеостаз кальция и фосфора может быть не нарушен, их концентрации могут быть нормальными, а процесс обызвествления четко локализован местами

некротического повреждения или склероза тканей. Имеется предположение, что основной пусковой механизм дистрофической кальцификации – это изменения физико-химических свойств тканей на фоне патологических процессов (гипоксия, воспаление), которые активируют абсорбцию солей кальция и фосфора из тканевых жидкостей и крови [38]. Также определенное значение придается патологической активности фосфатаз, которые вымываются в кровоток из некротизированных и поврежденных тканей. Именно поэтому чаще всего дистрофической кальцификации чаще всего подвергаются некротизированные ткани, организовавшиеся тромбы, участки локальных кровоизлияний (гематом) [98].

Полагают, что на ультрамикроскопическом уровне, кальций накапливается в везикулах межклеточного пространства и клеток, последовательно проходя несколько стадий: связь ионов кальция с фосфолипидами мембран везикул; активация фосфатаз приводит к формированию в межклеточном пространстве большого количества фосфатных групп; фосфатные группировки связываются с кальцием; образуется парамембранный солевой депозит (микрочастица), который склонен к дальнейшему росту и образованию видимых отложений вплоть до образования петрификатов [10, 48]. Завершающим звеном развития дистрофической кальцификации является формирование кристалла (апатит) фосфата кальция, который напоминает гидроксипатит костной ткани.

Дистрофическое обызвествление морфологи выявляют чаще всего в очагах некроза, независимо от его типа (жировой, коагуляционный, казеозный, колликвационный).

Дистрофическая кальцификация также часто выявляется на разных этапах атерогенеза. Она часто обнаруживается в створках клапанов сердца (чаще всего на аортальном клапане).

Считается, что внекостная кальцификация артерий, в том числе коронарных, является по механизму развития в большинстве случаев дистрофической [72]. Ведущими факторами ее развития при этом являются клеточные факторы и локальные нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза. В

формировании кальциевых депозитов при этом признана важная роль щелочной фосфатазы [72]. При этом самопроизвольному осаждению солей кальция в мягких тканях препятствуют природные ингибиторы кальцификации: пирофосфаты, гликозаминогликаны и протеогликаны, связанные с коллагеном [108]. Эти соединения в настоящее время активно изучаются.

1.2 Клиническая и эпидемиологическая значимость кальцификации коронарных артерий

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается значимой проблемой современной кардиологии. Это обусловлено высокой распространенностью и сохраняющимися высокими показателями смертности от ИБС, несмотря на все более увеличивающуюся частоту выполнения процедур реваскуляризации миокарда, как эндоваскулярных (чрескожные коронарные вмешательства - ЧКВ), так и полостных (коронарное шунтирование - КШ) [105].

В России смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 57 % в структуре общей смертности. В год от болезней системы кровообращения (БСК), включая ИБС в нашей стране умирает 588 на 100 000 населения (2017 г.) человек. При этом смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, как у мужчин, так и у женщин, в России в 2,5-3 раза превышает этот показатель в экономически развитых странах [41].

Клинические симптомы коронарного атеросклероза манифестируют, как правило, в возрасте 50-60 лет, однако известно, что морфологические проявления атеросклероза появляются значительно раньше. Так, у 15 % пациентов, погибших в возрасте 10-20 лет на аутопсии выявляется утолщение комплекса интима-медия [62].

Субклинический коронарный атеросклероз появляется у мужчин в возрасте 30-40 лет, в это же время появляются первые очаги кальцификации коронарных

артерий, значительное распространение которых можно выявить у мужчин после 50, а у женщин – после 60 лет. К 70 годам эти возрастные различия нивелируются [111].

По данным литературы, атеросклероз магистральных артерий может осложняться развитием атеромы. В свою очередь, кальцификация коронарной артерии может ассоциироваться с повышением риска сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, смерть), а также ухудшает результаты хирургических операций на магистральных бассейнах [184].

Феномен коронарной кальцификации известен как составная часть атерогенеза. Однако до сих пор дискутируется, маркером чего является коронарный кальций – стабильности атеросклеротической бляшки или наоборот, склонности ее к разрыву и развитию атеротромбоза [68]. Так или иначе, коронарный кальций позволяет визуализировать атеросклеротические поражения коронарного русла с помощью неинвазивных лучевых методик, что и может быть использовано в практическом здравоохранении.

Общепринятым и доступным способом оценки наличия и тяжести кальцификации коронарных артерий (фактически количества солей кальция) является мультиспиральная компьютерная томография с неконтрастной оценкой индекса коронарного кальция («кальций-скоринг», CaScore). Для его подсчета наиболее часто используется рентгенологическая методика A.S. Agatston с подсчетом индекса коронарного кальция (CaScore) [210], что позволяет разделить пациентов на группы: 0; 1-10; 11-99; 100-399; 400-999; 1000 и более в зависимости от количественного содержания кальция в проекции коронарной артерии [209].

Ряд исследований определяют значимость оценки феномена коронарной кальцификации для прогнозирования риска отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов без клинических проявлений атеросклероза. Самое крупное из них, MESA, показало наличие ассоциации тяжести коронарного кальциноза у пациентов без ИБС с развитием будущих сердечно-сосудистых катастроф, особенно у мужчин [97, 112].

В исследовании Hoff и соавторов было отмечено, что с увеличением значений кальциевого индекса повышается распространенность традиционных факторов риска (артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, возраст) у здоровых обследуемых [110]

В ряде мета-анализов [172, 246] было показано, что повышение расчетного показателя сердечно-сосудистого риска у здоровых добровольцев, оцененного с помощью Фрамингемской шкалы, ассоциировалось с увеличением индекса кальцификации коронарных артерий, оцененного в единицах шкалы Agatston: максимальное увеличение сердечно-сосудистого риска (10-кратное) регистрировалось в группе пациентов с 1000 единиц по шкале Agatston. При этом частота развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти в этих группах также увеличивалась пропорционально тяжести кальцификации коронарных артерий.

Многочисленные исследования установили, что существует несомненная корреляция между индексом коронарного кальция и риском выявления стенозов коронарных артерий [110, 138].

С учетом четкой корреляции индекса кальцификации с наличием атеросклеротических стенозов коронарных артерий современные клинические рекомендации подтверждают перспективность использования кальциевого скоринга для уточнения сердечно-сосудистого риска у пациентов без установленного диагноза ИБС [59, 67]

Гораздо меньше понимания в оценке места методики визуализации коронарной кальцификации у пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС.

В суждениях о клинической значимости выявления кальцификации у пациентов с клинически манифестирующим коронарным атеросклерозом можно опираться на результаты немногочисленных исследований с небольшим количеством рандомизированных пациентов [155, 160]. Большинство авторов этих исследований полагают, что клинико-прогностическая ценность оценки индекса коронарной кальцификации у пациентов с симптомами ИБС минимальная [115, 116, 159, 208].

Основным объяснением такой позиции большинства авторов является то, что отсутствие признаков кальцификации по данным мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий не исключает наличия у пациента значимых атеросклеротических стенозов, подлежащих реваскуляризации. Что и было подтверждено в большинстве этих исследований и не позволило рекомендовать выполнение кальций-скоринга в скрининговом порядке у пациентов с клиникой ИБС [243].

С другой стороны, в исследовании Motevalli M. и соавторов [124] было выявлена высокая чувствительность определения индекса CaScore у пациентов с клиникой стенокардии без предшествующей коронарной реваскуляризации в отношении дальнейшего выявления стенозов от 50 % и более передней нисходящей артерии. Авторы этого исследования полагают, что проведение такого теста может быть перспективным у пациентов с клиникой стабильной стенокардии без предшествующей коронарной реваскуляризации в отношении дискриминации больных с показаниями для дальнейших вмешательств, либо для последующей консервативной терапии, поскольку основные показания для выполнения коронарного шунтирования у больных стабильной стенокардией выявляются чаще всего при поражении левой коронарной артерии (ее ствола, либо магистральной передней нисходящей артерии).

Для оценки тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий традиционно используется шкала SYNTAX [<http://ir-nwr.ru/calculators/syntaxscore/frameset.htm>], одним из параметров, которые «утяжеляют» суммарный балл пациента по этой шкале, является выявление коронарного кальция. При этом у ряда пациентов с многососудистым или стволовым поражением коронарного русла, с наличием сахарного диабета при определении значения индекса по SYNTAX более 22 предпочтительным методом выполнения коронарной реваскуляризации является КШ [31].

В отношении клинической значимости выявления коронарной кальцификации у пациентов с ИБС перед запланированным КШ, можно утверждать, что диффузная и дистальная кальцификация коронарных артерий

может быть значимым ограничением для выполнения полной реваскуляризации коронарного бассейна [19], что ухудшает качество жизни и прогноз больного с ИБС.

Коронарная кальцификация часто ассоциируется с кальцификацией аортального клапана, фиброзного кольца митрального клапана, грудной аорты [101], при этом известно, что кальцификация грудной аорты является мощным предиктором развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС.

В этой связи обращает на себя внимание точка зрения, что коронарный кальций у пациента с ИБС – это не всегда показатель стабильности атеросклеротического процесса, а наоборот, маркер его дестабилизации.

Так, результаты исследования Génereux P и соавторов значительно отличаются от общепринятой точки зрения, что в большинстве случаев «нестабильные» атеросклеротические бляшки, ответственные за развитие ОКС – это бляшки с мягкой фиброзной капсулой, богатые липидами и не кальцинированные [65].

По данным ряда исследований до 27 % больных с острым коронарным синдромом (ОКС) без элевации сегмента ST и 38 % пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST характеризовались наличием одного или нескольких кальцинированных очагов в инфаркт-зависимой артерии, требующих эндоваскулярного вмешательства [156, 241].

В работе Chirumamilla A.P. и соавторов [146] было показано, что после выполнения стентирования коронарных артерий у больных на фоне лечения аспирином и клопидогрелом сохранялась высокая реактивность тромбоцитов со склонностью к атеротромбозу, если исходно с помощью внутрисосудистого ультразвука у них выявлялась коронарная кальцификация.

Наконец, известно о некоторых общих генетических предикторах развития кальцификации и атеротромбоза (в частности, полиморфных вариантов гена рецепторов ЛПНП – *LDLR*), что также может влиять на большую частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с коронарной кальцификацией [139, 151].

Однако, как уже было сказано выше, при рассмотрении феномена коронарной кальцификации ряд авторов указывают на явное противоречие. С одной стороны, есть традиционное представление, что выраженная коронарная кальцификация является признаком стабильности атеросклеротической бляшки, не склонной к разрыву [217] и что только большое липидное ядро, а не отложения кальция, повышает напряжение сдвига на поверхности бляшки и ее склонность к разрыву [238].

С другой стороны, более поздние исследования показали, что очаги микрокальцификации, развивающиеся в фиброзной покрышке бляшки, тоже значительно повышают поверхностное напряжение сдвига и увеличивают риск разрыва фиброзной покрышки, что является одним из факторов развития атеротромбоза [63].

В секционном исследовании Otsuka F. и соавторов [183] было выявлено, что прогрессирование атеросклеротического «пятна» до стадии фиброатеромы сопровождается накоплением микрокальцинатов в зоне липидного ядра, а не фиброзной капсулы.

В недавнем исследовании Wang X. и соавторов было установлено, что при выявлении нулевого индекса CaScore у обследуемых с подозрением на наличие стенокардии с меньшей частотой выявлялись и показатели сердечно-сосудистого риска: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, факт курения и мужской пол. Более того, наличие индекса CaScore > 0 ассоциировалось с большей частотой выявления окклюзионно-стенотических поражений КА, по сравнению с пациентами с CaScore = 0, а также с большей частотой развития сердечно-сосудистых событий в среднесрочном периоде наблюдения [66]

Вероятно, ни одна из точек зрения о большей позитивной или негативной роли коронарной кальцификации при наличии ИБС не верна. Возможно, одни проявления кальцификации в зависимости от выраженности, продолжительности развития, локализации, распространенности могут быть фактором стабилизации бляшки, другие – наоборот, нестабильности. В этом смысле морфологи указывают, что так называемая микрокальцификация, или «spotty» («пятнистая»,

«неравномерная») кальцификация ассоциируется с повышенным риском разрыва атеросклеротической бляшки и развитием атеротромбоза и ОКС [232].

В недавнем исследовании Sugiyama T. и соавторов с применением современной методики выявления коронарного кальция - оптико-когерентной томографии, было показано, что у большинства пациентов с ОКС в составе атеросклеротических бляшек имеются отложения микроскопического кальция (в виде узелков, «покрышек» или «протрузий»), более того, они отличаются по форме и расположению в зависимости от величины артерии и ассоциируются с большим или меньшим объемом ишемического повреждения миокарда после выполнения эндоваскулярной реваскуляризации [103]

Коронарная кальцификация может быть одним из маркеров более тяжелого клинического статуса пациентов с ИБС при наличии коморбидности. Известно, что пациенты с ИБС и сахарным диабетом характеризуются более ранним развитием мультифокального и кальцинирующего атеросклероза, что объясняется активным персистированием реакций субклинического воспаления на фоне транзиторных эпизодов гипергликемии. Для этих же пациентов описано вовлечение в процесс маркеров костной регенерации – BMP-2 [158].

Более того, некоторые авторы предполагают при ассоциации атеросклероза с сахарным диабетом существование иных механизмов ускоренной кальцификации артерий, отличных от таковых у пациентов без диабета, связывая это с персистирующей гипергликемией, инсулинорезистентностью, системными воспалительными реакциями. При этом помимо специфических отличий морфологической структуры «диабетических» и «недиабетических» бляшек, что определяет большую склонность первых к разрыву и атеротромбозу, выявлена большая склонность пациентов с сахарным диабетом к развитию остеопороза [123].

Можно сделать вывод, что микрокальцификация коронарных артерий (так называемая «spotty») на ранних этапах атерогенеза может быть следствием активной местной воспалительной реакции и ассоциироваться с риском разрыва нестабильной атеросклеротической бляшки и атеротромбоза. В свою очередь,

плотная очаговая кальцификация ассоциируется со стабильной бляшкой и клиническими проявлениями стенокардии высоких функциональных классов [170].

Этот клинический «кальциевый парадокс» был подтвержден результатами исследований с применением внутрисосудистого ультразвука [132, 154] для оценки эффектов препаратов, снижающих холестерин (статины) на стабильность атеросклеротической бляшки. Определено, что применение статинов в высоких дозах сопровождается уменьшением объема бляшки через 18-24 месяца, но одновременно и увеличивается количество коронарного кальция. Если пациенты не получали статины, то бляшка продолжала прогрессирующий рост без отложения дополнительных кристаллов кальция.

Тем не менее, у пациентов без установленного диагноза ИБС, высокий индекс коронарного кальция является дополнительным аргументом в пользу начала терапии статинами при промежуточных показателях сердечно-сосудистого риска [214]. Это еще одно проявление «кальциевого парадокса», о котором ученые дискутируют достаточно активно [135].

С одной стороны, тяжелая кальцификация коронарных артерий является значимым предиктором будущих сердечно-сосудистых событий в общей популяции [122]. С другой стороны, уменьшение объема, «стабилизация» за счет отложения солей кальция атеросклеротической бляшки на фоне терапии статинами является благоприятным с точки зрения прогноза фактором при имеющемся уже у пациента диагнозе ИБС. Однако и такой взгляд на кальциевый парадокс является гипотезой, требующей подтверждения.

По всей видимости, важно не только выявление сосудистой кальцификации, как факта, но и учет сопутствующих факторов, таких как сердечно-сосудистый риск и коморбидность пациента, активность факторов сосудистого воспаления и регенерации костной ткани, применяемая медикаментозная терапия, а также учет микроскопических особенностей самой кальцификации, включая ее расположение внутри бляшки и распространенность.

Немаловажным и требующим дальнейшего изучения является указание на наличие так называемого «парадокса сердце-кость». В частности, указывается, что патогенетические факторы сердечно-сосудистого риска, способствующие оссификации структур сердечно-сосудистой системы (кальцинозу коронарных артерий), ответственны и за «обеднение» структур костной ткани скелета [82, 199]. В связи с этим коронарную кальцификацию в клиническом и эпидемиологическом аспектах можно рассматривать не только с позиции оценки сердечно-сосудистого риска, но и риска нарушений минеральной плотности костной ткани, что будет рассмотрено ниже более подробно.

1.3 Гипотезы развития патологической кальцификации

Общие представления о механизме кальцификации в настоящее время носят яркий дискуссионный характер. Патологическая кальцификация тканей представляет собой комплексный и многокомпонентный процесс, единого представления о патофизиологических механизмах которого до сих пор не существует. Однако имеются представления о двух принципиальных гипотезах, описывающих механизмы кальцификации – клеточная и концентрационная.

Согласно концентрационной гипотезе, к локальному повышению концентраций фосфора и кальция и образованию солей приводит стадийная активность различных биологических факторов. В частности, установленная ранее высокая активность щелочной фосфатазы в период ранней минерализации костной ткани, дала основания объяснять развитие внекостной кальцификации сохраняющейся активностью этого биологического маркера. Так, высокий уровень гидролиза фосфорорганических соединений (таких как пирофосфат – известен как ингибитор кальцификации), который обеспечивается активностью щелочной фосфатазы, приводит к локальному повышению концентраций

фосфатов в тканях. Именно гиперфосфатемия провоцирует, согласно концентрационной гипотезе, формирование ядер кальцификации [168].

Известно, что щелочная фосфатаза выделяется клетками костной и хрящевой тканей, а также эндотелиальными клетками, фибробластами, подоцитами. Этот маркер имеет функции кальций-связывающего белка и характеризуется наличием коллаген-связывающих доменов, что обеспечивает морфологическое единство ионов кальция и фосфора (ядер кальциноза) в тканях, богатых коллагеном.

Известно, что щелочная фосфатаза участвует в обмене фосфорной кислоты, отщепляя ее от пирофосфата с трансформацией последнего в неорганический фосфор и способствуя транспорту фосфора в организме, поэтому необходимо анализировать содержание данного метаболита в связке с содержанием микроэлементов и, в частности, фосфора (рисунок 1).

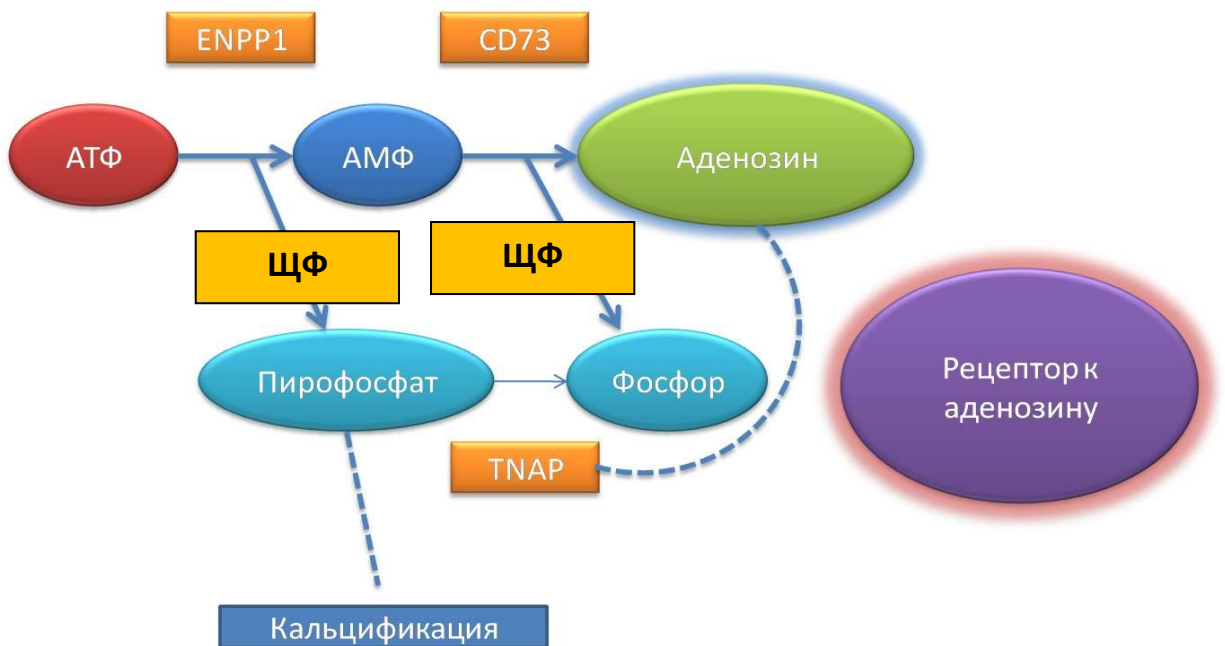


Рисунок 1 – Механизмы кальцификации при дефиците пирофосфата (цит. по [187]).

Насколько вышеназванная концентрационная гипотеза кальцификации, где ведущую роль отводят биомаркерам, включая щелочную фосфатазу, может

объяснить все разнообразие процессов кальцификации в организме – сказать сложно. В настоящее время нет четкого понимания, что является фактором, запускающим фосфатазную активность, какие сроки достаточны для формирования обызвествления и, наконец, обязательным ли при этом фактором является гиперкальциемия?

Предполагается, что дополнительными факторами реализации тканевой кальцификации являются окисленные липопротеины и активированные макрофаги («пенистые клетки») [87, 149].

Не исключается наличие пускового механизма внескостной кальцификации у ГЛА-протеина, который потенциально может активно связывать ионы кальция [100, 145]. Однако остается неясным, каким образом ГЛА-протеины могут инициировать образование центров кристаллизации. Предполагается, что пусковым фактором кальцификации может быть локальная высокая концентрация ГЛА-протеина, а его связь с ионами кальция, другими фосфопротеинами и окисленными липопротеинами [175]. Известно, что другие белки межклеточного вещества – остеокальцин и атерокальцин, могут транспортировать связанный кальций к местам локального воспаления на поверхности атеросклеротических бляшек [169].

Рассмотренная концентрационная гипотеза имеет один значительный недостаток. Основываясь на общих знаниях, она очень поверхностно объясняет участие различных патофизиологических механизмов, принимающих участие в развитии внескостной кальцификации и не отвечает на вопрос о возможных путях профилактики этого патологического феномена на клеточном и тканевом уровнях.

Следует отметить, что значительная часть исследователей, изучающих процесс обызвествления тканей, отводят ведущую роль в процессе физиологической и патологической кальцификации различным клеточным факторам – эндотелию, макрофагам, иммунокомпетентным клеткам [95, 166]. В частности, если говорить о кальцификации коронарных артерий и аорты, то предполагается, что инициальное повреждение эндотелиальных клеток,

вследствие формирования и прогрессирования локального атеросклеротического процесса, приводит к изменению концентрации кальция, фосфатов, что вызывает отложение нерастворимых фосфатов кальция.

В одной из работ приведены данные о том, что кислые фосфолипиды, которые имеются в мембранном аппарате клеток, могут ускорять развитие кальцификации точно так же, как это происходит при физиологическом развитии костной ткани [102]. Можно предположить, что в проекции атеросклеротических бляшек также существуют ядра кальцификации, механизм формирования которых обусловлен взаимодействием клеточных элементов – эндотелия, макрофагов, лейкоцитов. Таким образом, клеточная гипотеза кальцификации описывает такую на более высоком уровне – не молекул, но клеток и тканей. Тем не менее, механизмы этого процесса гипотезой обозначены весьма поверхностно.

К клеточной гипотезе можно отнести и везикулярную теорию кальцификации. Она описывает механизм формирования внекостных кальцинатов на основе фрагментов клеточных мембран погибших эндотелиоцитов (например, при формировании атеромы). Эти мембраны образуют везикулы, которые и являются первичными ядрами кальцификации [152].

Обобщая вышеизложенное, можно сказать, что до настоящего времени не сформировано общепринятой теории, объясняющей развитие патологической кальцификации с позиции морфологии, гистохимии и иммунохимии. Раскрытие непосредственных молекулярно-химических механизмов этого патологического процесса позволило бы в перспективе управлять им с помощью таргетных медикаментозных воздействий.

1.4 Механизмы патологической кальцификации

Долгое время считалось, что внекостная кальцификация – это пассивный патологический процесс, обусловленный повышением концентраций в крови и

тканях ионов кальция и фосфора, выпадением солей этих элементов в осадок, образуя так называемое ядро кальцификации. Определено, что субклинические гиперфосфатемия и гиперкальциемия могут ассоциироваться с повышением риска сердечно-сосудистой смертности и развитием кальцификации коронарных артерий [140, 205]. Другие исследователи также выявили связь между коронарной кальцификацией и процессами остеогенеза/остеопении [223].

Установлено, что многие ключевые белки-регуляторы остеогенеза и остеорезорбции экспрессируются в меди артерий, где развивается кальцификация и в атероме [175]. Выделены и физиологические ингибиторы сосудистой кальцификации (пирофосфаты, фетуин) [164].

Принципиально непосредственные патологические механизмы внескостной кальцификации разделяются на три группы:

- индукция остеобластной трансдифференцировки гладкомышечных клеток меди сосудов;
- индукция остеогенной дифференцировки полипотентных сосудистых клеток и кальцификации эндотелиоцитов;
- угнетение ингибиторов тканевой кальцификации (рисунок 2).

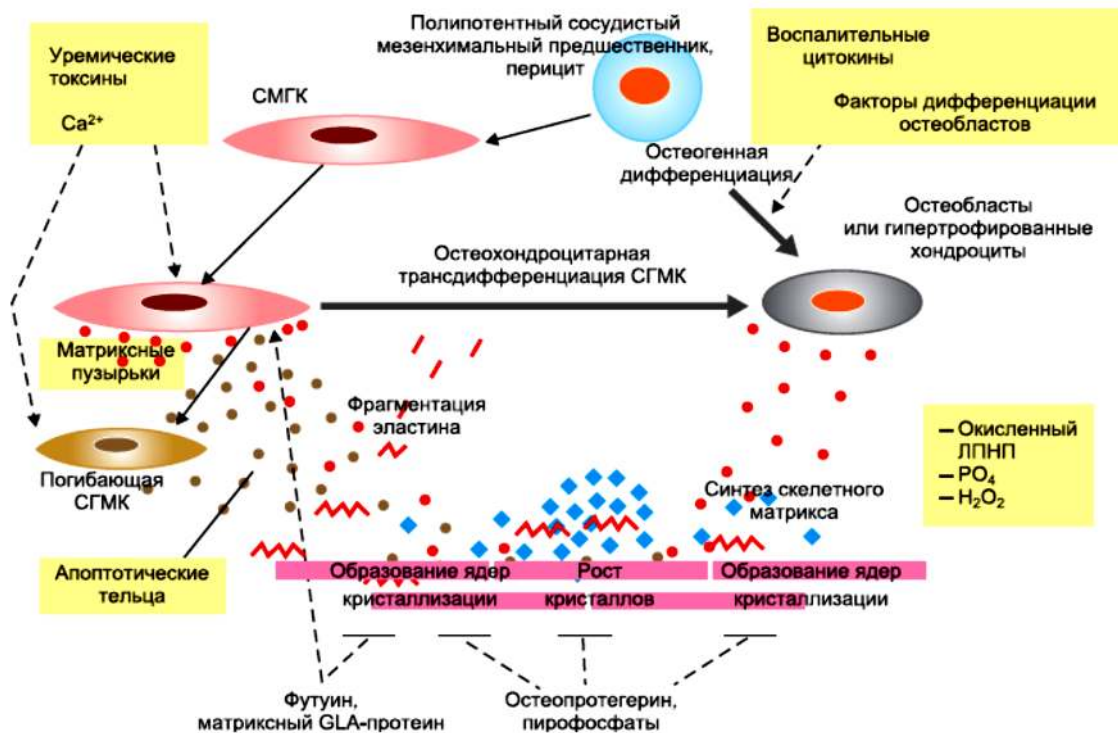


Рисунок 2 – Патогенез внескостной кальцификации [71].

В настоящее время в виде теоретических положений описаны молекулярно-биологические механизмы кальцификации створок аортального клапана за счет перехода миофибробластов меди в так называемый кальцификационный фенотип [99]. Этому способствуют ряд факторов инициации и прогрессирования атеросклероза: дислипидемия, активация маркеров оксидативного стресса (интерлейкин-1, фактор некроза опухолей-альфа), системы интерлейкинов и факторов роста, что в свою очередь приводит к эндотелиальной дисфункции, локальному повышению концентрации металлопротеиназ, запуску системы RANK/RANKL/OPG и выделению серии катепсинов с формированием участков коллагеновых волокон как центров кальцификации. Предполагается, что это общие механизмы кальцификации как клапанов аорты, так и коронарных артерий [251]. Однако кальцификация аортального клапана имеет и ряд особенностей. В частности, показана ассоциация кальциноза створок аортального клапана с высокими концентрациями одного из маркеров дислипидемий - липопротеина (а) [104].

Сформирована подобная модель и для пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [108]. В частности, в ней ведущая роль выделяется биохимическим проявлениям ХБП: прогрессирующему снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), повышению ПТГ, фосфатов, щелочной фосфатазы, фактора роста фибробластов-23, а также снижению концентраций витамина Д и кальция в крови (гипокальциемия), что приводит к формированию нарушений минеральной плотности костной ткани, повышению риска патологических переломов. Также авторы делают вывод о том, что ХБП – независимый фактор формирования коронарной кальцификации посредством активации фактора роста фибробластов-23, остеопротегерина, склеростина и снижения концентраций фетуина А и белка Klotho. Это приводит отложению депозитов солей кальция и фосфора в коронарных артериях.

Таким образом, общепринятого понимания роли различных факторов в развитии патологической кальцификации и единой гипотезы развития патологической кальцификации различной локализации в настоящее время не

существует. В связи с этим нет обоснованных подходов к разработке способов профилактики и лечения данного процесса.

Тем не менее, на основании информации о нормальной физиологии кальций-фосфорного обмена, нет сомнений, что нарушения кальций-фосфорного обмена, метаболизма костной ткани и дисфункция половых гормонов могут оказывать влияние на интенсивность процессов патологической кальцификации, что требует дальнейшего изучения.

1.5 Роль факторов фосфорно-кальциевого обмена, маркеров метаболизма костной ткани и половых гормонов в процессах патологической кальцификации

В последние годы получены данные, свидетельствующие, что остеопороз, сосудистая и клапанная кальцификация и атеросклеротическое поражение артерий могут быть опосредованы патологически измененными реакциями метаболизма липидов, углеводов, костной ткани, что определяет необходимость поиска общих биохимических маркеров этих патологических процессов [198, 201].

Определено, что сосудистая и костная ткани характеризуются рядом общих молекулярных маркеров и молекулярных свойств. Сосудистый кальцинат состоит из тех же компонентов, что и кость – это соли фосфора и кальция (чаще всего это гидроксиапатит). В некоторых исследованиях было показано, что повышенная экспрессия ряда факторов костеобразования, таких как остеопонтин, остеоонектин, остеокальцин, щелочная фосфатаза и ее костный изофермент, может также вызывать развитие внекостной кальцификации [145, 190].

Предполагается наличие общих механизмов нарушений минеральной плотности костной ткани (остеопении/остеопороза) и атерогенеза, поскольку оба этих патологических состояния ассоциируются с активацией пула моноцитарных

клеток (пенистые клетки при атерогенезе и остеокласты при остеопорозе). Более того, установлено, что при развитии атеромы экспрессируются предшественники остеобластов, синтезирующих минеральные компоненты, аналогичные костной ткани [18, 171].

Определенное значение имеет факт, что окисленные липопротеины низкой плотности, как уже было сказано выше, могут стимулировать развитие минерализации атеромы за счет активирующего влияния на остеобласты и остеобластоподобные клетки [252]. Окисленные липопротеины низкой плотности также могут индуцировать экспрессию моноцитарного сосудистого хемотаксического фактора и макрофагального колониестимулирующего фактора клетками эндотелия, вовлеченного в атерогенез. Они, в свою очередь, индуцируют дифференцировку остеокластов. Таким образом, известный биологический фактор атерогенеза - липопротеины низкой плотности, могут стимулировать резорбцию костной ткани за счет активации остеокластов [200].

Отдельная роль в формировании внекостной кальцификации выделяется маркерам окислительного стресса – факторы перекисного окисления липидов, циркулирующие интерлейкины, С-реактивный белок [162]. На примере пациентов с хронической почечной недостаточностью, у которых превалируют прооксидантные факторы и угнетена антиоксидантная защита, доказано ускоренное развитие атеросклероза, внекостной кальцификации и нарушений минеральной плотности костной ткани. Предполагается, что эти патологические процессы могут быть связаны не только с характерным для пациентов этой группы дефицитом витамина D, но и с гиперпродукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) [92, 106, 107, 181, 228].

ПТГ может ингибировать ферменты синтеза липопротеинов, с другой стороны, метаболиты витамина D могут угнетать экспрессию рецепторов к липопротеинам низкой плотности на макрофагах («пенистых клетках») [46, 157, 178]. Другие авторы [236] также обозначают в качестве общих индукторов внекостной кальцификации и костной резорбции витамин D и трансформирующий фактор роста (ТФР- β). Витамин D – это стероид,

участвующий абсорбции кальция в кишечнике, а также в поддержании фосфорно-кальциевого гомеостаза. Его концентрация снижается с возрастом, и дефицит витамина D наблюдается, как правило, у лиц пожилого и старческого возраста [93, 153].

Известно, что в норме ПТГ и витамин D оказывают на гомеостаз кальция активирующее (мобилизующее) действие, другой маркер минерально-костного обмена – кальцитонин – ингибирующее действие. Таким образом, постоянство концентрации кальция в крови поддерживается в достаточно узких границах за счет вовлеченности в минеральный гомеостаз мультигормональной системы регулирования. При изменении значений концентрации кальция на 1 % вся мультигормональная система активируется для восстановления нормальных значений.

Гипокальциемия активирует синтез ПТГ, который стимулирует вымывание кальция из костной ткани и его обратный транспорт из клубочкового фильтрата почек. При этом резорбция фосфора снижается, а синтез кальцитриола в почках увеличивается. Еще одним эффектом повышенной активности ПТГ является активация формирования остеокластов и накопления в них кальция [12, 55, 254].

Понятно, что любые изменения активности ПТГ могут сопровождаться как развитием патологической кальцификации, так и нарушениями минеральной плотности костной ткани. Определено, что высокие значения ПТГ сопровождаются снижением активности остеобластов, продуцирующих остеокальцин, его концентрация в кровотоке, таким образом, снижается. Также повышенный уровень ПТГ может сопровождаться гипофосфатемией развитием рахитических изменений у детей, даже при нормальном уровне витамина D [36].

Дефицит одного из факторов метаболизма костной ткани - витамина D, характеризующегося большим спектром физиологических эффектов, достаточно распространенный и феномен. Он может приводить к развитию остеопороза и, вероятно, имеет связь с атеросклерозом и его осложнениями [48].

Витамин D относится к группе жирорастворимых витаминов, однако в отличие от витаминов, он биологически не активен при всасывании в кишечнике

и синтезе в коже. Однако он активируется посредством двухступенчатой метаболизации и трансформируется в активный гормон. На этой стадии он оказывает многочисленные биологические активирующие эффекты на рецепторах мембран и ядерного аппарата клеток [230, 248].

Биологические эффекты витамина D направлены на поддержание уровня кальция в крови. При сравнении с эффектами ПТГ, у витамина D они реализуются более длительно [96]. Помимо этого, витамин D обладает анаболическим эффектом на костную ткань, активируя всасывание фосфатов [46].

При развитии гипокальциемии витамин D может активировать резорбцию костной ткани за счет стимулирования дифференцировки остеокластов, он также способствует более активному всасыванию кальция в кишечнике и реабсорбции в почках [35].

В условиях нормокальциемии витамин D поддерживает активность остеобластов и ингибирует резорбцию костной ткани, его метаболиты участвуют в синтезе тканевых факторов роста, матриксных белков и коллагена. Таким образом, нормальный уровень витамина D крайне важен с позиции регулирования постоянства содержания кальция и структурного постоянства костной ткани [248]. Дефицит витамина D, соответственно, может сопровождаться как нарушением процессов минерального обмена костной ткани в сторону ее резорбции, так и, вероятно, склонностью к формированию внекостной кальцификации.

Все вышеперечисленное определяет ПТГ и витамин D как значимые факторы при исследовании процессов нарушения минеральной плотности костной ткани и патологической кальцификации. Еще ряд биологических маркеров метаболизма костной ткани (остеопонтин, кальцитонин, остеокальцин) также обсуждаются с позиции влияния на риск развития внекостного кальциноза [129].

Так, остеопонтин является белковой структурой внеклеточного матрикса и по химическому строению является гликозилированным фосфопротеином. Основное место депонирования остеопонтинина – костная ткань, однако он

встречается и в других неминерализированных тканях. Максимальные уровни экспрессии этого белка выявляются в предшественниках остеобластов на ранних этапах остеогенеза и при костном ремоделировании, таким образом, концентрации остеопонтина могут повышаться не только при минерализации, но и при резорбции костной ткани [211].

Нормальная экспрессия остеопонтина обеспечивает равновесие процессов резорбции и минерализации костной ткани, помимо этого этот маркер обладает свойствами цитокинов, активно участвуя в межклеточных реакциях макрофагов и фибробластов [240].

Результаты клинических и экспериментальных исследований показали, что остеопонтин является участником реакций, которые можно охарактеризовать как профибротические и проатерогенные. Не исключается его значимая роль в развитии сосудистой кальцификации [189].

Доказано, что остеопонтин выделяется при гистохимических исследованиях из тканей атеросклеротических бляшек и может участвовать в неоинтимогенезе при развитии рестенозов в зоне стентированных коронарных артерий. Также его высокие значения встречаются при хронической обструктивной болезни легких [9].

Еще один биологический маркер метаболизма костной ткани, кальцитонин. Он является гормоном пептидной природы, который вырабатывается С-клетками щитовидной железы и является прямым антагонистом эффектов ПТГ. Взаимное действие этих гормонов обеспечивает строгие параметры гомеостаза кальция. Основным эффектом кальцитонина – это снижение уровня кальция в крови при его избытке за счет ингибирования активности остеокластов (ингибирование резорбции костной ткани). Аактиватором выработки кальцитонина является гиперкальциемия (по принципу обратной связи). В регуляции синтеза кальцитонин участвуют витамин D и половые гормоны [48, 54].

Некоторые исследователи определяют белок костной ткани остеокальцин и фермент щелочную фосфатазу в группу биологических маркеров метаболизма костной ткани, которые также могут рассматриваться в качестве общих факторов

нарушения фосфорно-кальциевого обмена и патологического обызвествления биологических структур [222, 234].

Остеокальцин [или костный глутаминовый белок (BGP)] – это неколлагеновый, витамин К-зависимый пептид, который определяется в зубной и костной тканях, синтезируется остеобластами. Он включен в реакции связывания кальция и образования гидроксиапатитов, его концентрации очень тесно связаны с метаболической активностью остеобластов. Вследствие этого повышение значений остеокальцина является проявлением интенсивной резорбции костной ткани [130]. Прямое влияние на синтез остеокальцина оказывают кальцитонин, ПТГ, витамин D и другие факторы метаболизма костной ткани. Большинство (70-90 %) синтезируемого остеобластами остеокальцина включается в костный матрикс, остальная часть синтезируемого гормона циркулирует в кровотоке. Выводится этот гормон почками, при снижении почечной функции также наблюдаются его высокие значения [85].

К маркерам костного метаболизма относится костный изофермент щелочной фосфатазы (ВАР). Это тетрамерный гликопротеин, связанный с поверхностью остеобластов, вследствие этого по концентрации ВАР можно судить об активности последних. Увеличение концентраций ВАР наблюдается при высокой активности остеобластов при росте костной ткани и при гиперпаратиреозе [48].

При метаболических нарушениях костной ткани активность щелочной фосфатазы также повышена, повышена она и у пожилых больных вследствие преобладания процессов костной резорбции над остеосинтезом [213].

Некоторые исследования [231] показали, что нарушения минеральной плотности костной ткани у больных с кальцинозом клапанов сердца сопровождались повышением уровня щелочной фосфатазы и снижением уровня общего кальция. При исследовании костных маркеров определены максимальные значения содержания остеокальцина у пациентов с уплотнением створок аортального клапана. Напротив, у больных с дефицитом витамина D отмечена большая частота случаев кальциноза митрального клапана. Также при

исследовании паратиреоидного гормона и кальцитонина у таких пациентов выявлено их повышение.

Еще один активно изучаемый маркер метаболизма костной ткани – остеопротегерин (OPG), относится к семейству рецепторов фактора некроза опухолей-альфа и является опосредованным ингибитором костной резорбции за счет угнетения активности остеокластов. Остеопротегерин секретируется остеобластами и стромальными клетками. Этот костный пептид функционирует в качестве растворимого рецептора, который инактивирует RANKL (лиганд для рецептора активатора ядерного фактора каппа-β) [7]. Остеопротегерин является ключевым маркером костной резорбции, которая осуществляется путем инактивации RANKL [197]. Его эффект в отношении подавления резорбции костной ткани связан с ослаблением дифференцировки остеокластов [150]. При делеции гена *OPG* у мышей экспериментальной линии развивалась кальцификация артерий, признаки остеопороза и патологические переломы костей скелета [194]. Показано также, что остеопротегерин инактивирует активность щелочной фосфатазы в тканях аорты у мышей и снижает риск развития кальцификации меди аорты [196]

В работе Riggs В. L. и соавторов указывается, что остеопротегерин повышается при наличии остеопороза и при развитии патологических переломов [220]. Повышение его концентрации у больных с быстро прогрессирующим остеопорозом оценивается авторами как патофизиологическая реакция, направленная на ингибирование высокой активности остеокластов.

Таким образом, важная физиологическая значимость кальцитонина, ПТГ, остеокальцина, остеопротегерина и витамина D в нормальном метаболизме кальция и фосфора, позволяет предполагать, что нарушения баланса этих маркеров могут играть важную роль в развитии патологической кальцификации нативных тканей.

Как уже указывалось ранее, атеросклероз и остеопороз являются частыми коморбидными заболеваниями у пациентов пожилого возраста и поэтому могут рассматриваться в качестве синергичных патологий [184]. В качестве патологического состояния, объединяющего оба эти заболевания, некоторые

исследователи рассматривают дефицит половоспецифичных гормонов в пожилом возрасте [81].

Следует отметить, что первичный дефицит эстрогенов в постменопаузе хорошо изучен в качестве фактора, способствующего формированию и прогрессированию атеросклероза и остеопороза у женщин [134].

Однако в недавно проведенных исследованиях внимание было сфокусировано на субклиническом гипогонадизме, как факторе риска и атеросклероза, и остеопороза у пациентов более молодого возраста мужского пола [47]

Андрогенный дефицит (мужской гипогонадизм) – это функциональная недостаточность мужских половых желез (яичек), которая сопровождается лабораторными проявлениями в виде снижения уровня тестостерона в крови и различными клиническими проявлениями [161]. Термин «андрогенный дефицит» носит комплексный характер и обозначает все нарушения (синтез, метаболизм, биологическое влияние) действия тестостерона, а не только снижение синтеза этого полового гормона в яичках [253].

Известно, что андрогенный дефицит у мужчин снижает активность утилизации глюкозы мышечными клетками и гепатоцитами, приводит к миодистрофии и формированию избытка жировой ткани с формированием инсулинорезистентности, метаболического синдрома и сахарного диабета [148, 235].

Доказано, что андрогенный дефицит ассоциируется со снижением образования эндогенного оксида азота, развитием дисфункции эндотелия и появлением атером, которые могут содержать небольшое количество солей кальция, доступные для визуализации. При этом эректильная дисфункция может быть первым признаком субклинического атеросклероза пенильных артерий [56].

В силу вышеназванных причин субклинический гипогонадизм может рассматриваться в качестве дополнительного фактора риска раннего развития атеросклероза у молодых мужчин, при этом первым признаком его, доступным визуализации, может быть коронарный кальций [180]. В то же время рядом авторов описан следующий парадокс: у детей и у женщин в период беременности

и лактации наиболее высока потребность в кальции, при недостаточном поступлении которого наблюдается повышенная мобилизация его из костных депо, именно у этих пациентов наиболее высок риск патологической кальцификации, то есть балластного отложения кальция. Возможно, объяснение данного, противоречивого на первый взгляд, факта нужно искать в особенностях гендерных гормональных влияний [126].

Наконец, в ряде исследований показано, что эндотелиальная дисфункция и субклиническое воспаление, которые развиваются у мужчин с андрогенным дефицитом, могут негативно влиять на концентрацию в крови кальция и фосфора и опосредованно приводить к нарушениям минерального метаболизма костной ткани и остеопении [142].

В некоторых исследованиях обсуждается возможность поиска генетических предикторов кальцификации. То есть, не исключается априорность развития патологической интенсивной кальцификации у ряда индивидуумов. Однако конкретные генетические ассоциации и полиморфизмы, а также возможные механизмы наследования, ответственные за кальцификацию, остаются дискуссионными [247]. Таким образом, факторы фосфорно-кальциевого обмена, метаболизма костной ткани и половые гормоны могут играть значительную роль в развитии патологической внекостной кальцификации. При этом взаимосвязь процессов формирования коронарного кальциноза и клинических нарушений минеральной плотности костной ткани (остеопения/остеопроз) требует отдельного рассмотрения.

1.6 Взаимосвязь патофизиологических механизмов развития коронарной кальцификации и нарушений минеральной плотности костной ткани

В последнее время все больше внимания уделяется нарушению минеральной плотности костной ткани [60]. Это связано с широкой распространенностью остеопороза (ОП). ОП признан самостоятельной

нозологией в 1990 г. Согласно определению ВОЗ, ОП – системное заболевание скелета (костной ткани), характеризующееся снижением его массы и нарушениями архитектоники скелета, которые приводят к увеличению хрупкости костей и повышению риска патологических переломов. Наряду с ожирением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ОП является болезнью цивилизации, связанной с увеличением продолжительности жизни, а также вносящей серьезный вклад в ограничение качества жизни пациентов, снижение работоспособности взрослого населения и повышение риска смертности [121].

В Российской Федерации ОП поражает более 14 млн. пациентов (10 % всего населения) что соответствует 10 % населения страны [23]. Опасность ОП заключается в высоком риске патологических переломов трубчатых костей, ребер, позвонков. В России в течение года выявляется более 9 млн. переломов костей скелета и более 2,9 млн. переломов позвонков [24]. Высокая распространенность патологических переломов, временная и стойкая нетрудоспособность, связанные с их развитием, ложатся существенным бременем на существующую финансовую систему здравоохранения [15]. Известно, что костный скелет – это специализированный орган, состоящий из соединительной ткани, выполняющий опорную и метаболические функции и содержащий минерализованную внеклеточную фазу. Клетки костной ткани (остеобласты, остециты, остеокласты) имеют высокую дифференциацию функций и обладают самостоятельной метаболической активностью. Физиологический процесс костного ремоделирования заключается в точечной резорбции участков кости и заполнении этих дефектов вновь сформированной костной тканью (костеобразование). Оба этих процесса сбалансированы путем взаимодействия и равной активности остеобластов и остеокластов, находящихся под активным гормональным контролем. Это позволяет сохранять постоянство костной массы во взрослом организме [8].

Нарушение баланса синтеза и резорбции костной ткани ведут к потерям костной ткани, развитию остеопенического синдрома и ОП [212].

Остеопенический синдром или остеопения (ОПе) – это неспецифический термин, обозначающий снижение массы костной ткани, который характеризует степень выраженности ОП [37]. Однако существует и официальное разделение понятий ОП и ОПе, что базируется на данных инструментального (рентгенологического) исследования минеральной плотности костной ткани (МПК) – денситометрии с применением T- и Z-критериев [43]. Наиболее часто термин «остеопенический синдром» (ОПС), применяют, чтобы обозначить любое снижение МПК ниже установленных нормальных значений по данным рентгенологической денситометрии (для T-критерия, например, менее - 1) (и ОПе, и ОП).

В недавних исследованиях было установлено, что у пациентов с выявленным остеопорозом кальцификация аорты развивается чаще, чем у лиц с нормальной минеральной плотностью костной ткани [57, 214]. У женщин в постменопаузе при снижении минеральной плотности костной ткани отмечается увеличение отложения кальция в коронарных артериях, по данным компьютерной томографии (КТ) [128].

Ряд эпидемиологических исследований последних лет показали связь нарушений МПК с заболеваниями, ассоциированными с атеросклерозом [117, 127, 203]. Результаты одного из исследований показали, что значимое снижение МПК у женщин в проксимальном отделе бедренной кости ассоциируется не только с риском перелома бедра, но и с высоким риском ИБС [233]. В исследовании Marcovitz P.A. и соавторов найдена ассоциация ОП с выявлением стенозов коронарных артерий и коронарного кальциноза [245]. Результаты недавних исследований позволяют рассматривать снижение МПК в качестве дополнительного независимого критерия высокого риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов пожилого возраста [143].

Несомненной представляется связь остеопенического синдрома и ОП с коронарным кальцинозом, поскольку в некоторых гистологических и иммунохимических исследованиях на модели *ex vivo* атеросклеротических бляшек были найдены ключевые белки минерального обмена костной ткани -

остеокальцин, морфогенетический костный протеин, остеопонтин, матриксный ГЛА-протеин, коллаген типа I, а также матриксные везикулы [90, 109, 154]. Установлено, что в патогенезе атерокальциноза и ОП принимают участие моноциты с дифференциацией в макрофаги («пенистые» клетки) в пределах артериальной стенки и в остеокласты в пределах ткани скелета [147]. Среди активно изучаемых патогенетических факторов, принимающих участие в минерализации и костной ткани, и артериальной стенки, пораженной атеросклерозом, широко обсуждается система RANKL/RANK/OPG (где RANK – рецептор активатор ядерного фактора NF-κB; RANKL – лиганд рецептора активатора NF-κB, а OPG – остеопротегерин;) [44]. Определено, что RANKL/RANK/OPG-интерлейкиновая система принимает участие в ангиогенезе, неоваскулогенезе, патологической кальцификации артериальной стенки, модулирует соотношение остеокластов и остеобластов в костной ткани, являясь ключевым фактором общих патогенетических механизмов нарушения МПК и сосудистой кальцификации [193]. Результаты экспериментальных исследований подтверждаются и данными клинической медицины. Известно, что у женщин с ОП выше риск выявления кальциноза аорты [70]. Результаты исследования Kiel D.P. и соавторов также подтверждают, что более интенсивная потеря МПК наблюдалась при прогрессировании кальциноза аорты [91]. Подобные результаты имеются и для коронарного кальциноза и его связи с нарушениями МПК [191, 245]. Это свидетельствует в пользу наличия ассоциации нарушений минеральной плотности костной ткани с кальцинозом коронарных артерий.

Представляется обоснованным предположить, что сосудистую кальцификацию могут инициировать и потенцировать различные нарушения метаболизма костной ткани и ее минеральной плотности (патогенетическая связь ОП-кальцификация) [72, 247]. Однако тонкие механизмы (сигнальные пути и факторы) такой предполагаемой связи изучены недостаточно как в клинических, так и в экспериментальных работах [185]. Имеющиеся в настоящее время результаты исследований, посвященных этому вопросу, носят противоречивый характер, немногочисленные оценки связи нарушений минерального обмена

костной ткани с сосудистой кальцификацией выполнялись преимущественно на женской популяции с постменопаузальным синдромом [188], у пациентов с хронической болезнью почек [88, 113], либо при кальцинозе нативного аортального клапана [131]. Исследований, выполненных у пациентов с установленным диагнозом ИБС мужского пола недостаточно [6].

Таким образом, выявление и комплексное исследование различных клинических, биохимических и иммунологических факторов, ответственных за развитие кальцификации коронарных артерий представляется актуальным и значимым для расширения фундаментальных знаний об этом феномене и крайне важным для практического здравоохранения.

ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика объектов исследования

Настоящее одноцентровое, одномоментное исследование выполнено на основе данных регистра коронарного шунтирования (КШ) на базе НИИ КПССЗ. В рамках регистра был проведен анализ исходов после КШ у 680 больных [538 (79,10 %) мужчин и 142 (20,90 %) женщины], госпитализированных в течение 2011 г. Хирургическое вмешательство с использованием искусственного кровообращения (ИК) выполнено 592 (87,06 %) пациентам. Средний возраст больных в регистре составил $59,12 \pm 7,98$ (от 33 до 78 лет) лет.

Из 680 пациентов исходной выборки регистра КШ были отобраны для наблюдения этапе 111 мужчин, госпитализированных в первый квартал 2011 г. в кардиологическое отделение НИИ КПССЗ с клиникой стабильной ИБС для проведения полной реваскуляризации миокарда методом КШ с использованием искусственного кровообращения и отсутствием экстренных показаний для симультанных операций на других бассейнов.

Дополнительными критериями включения в исследование являлись: возраст пациентов от 18 до 75 лет; клиника стабильной стенокардии не выше функционального класса (ФК) III по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Диагноз ишемическая болезнь сердца (ИБС) выставлялся на основе данных жалоб, анамнеза, подтверждался результатами функциональных нагрузочных проб и данными коронароангиографии (КАГ) в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества и с Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10). Не включались больные с серьезной коморбидной патологией: с ревматическими, онкологическими, эндокринными

заболеваниями (пациенты с сахарным диабетом 2 типа включались в исследование), с тяжелыми болезнями органов пищеварения, заболеваниями крови, дыхательной системы (тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких), с алкоголизмом, с синдромом длительной неподвижности, на фоне длительного приема глюкокортикостероидов; не включались пациенты с ранее перенесенной коронарной реваскуляризацией в виде КШ. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом учреждения по месту выполнения работы. У всех пациентов обследуемой и контрольной групп до начала исследования было получено письменное информированное согласие. Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

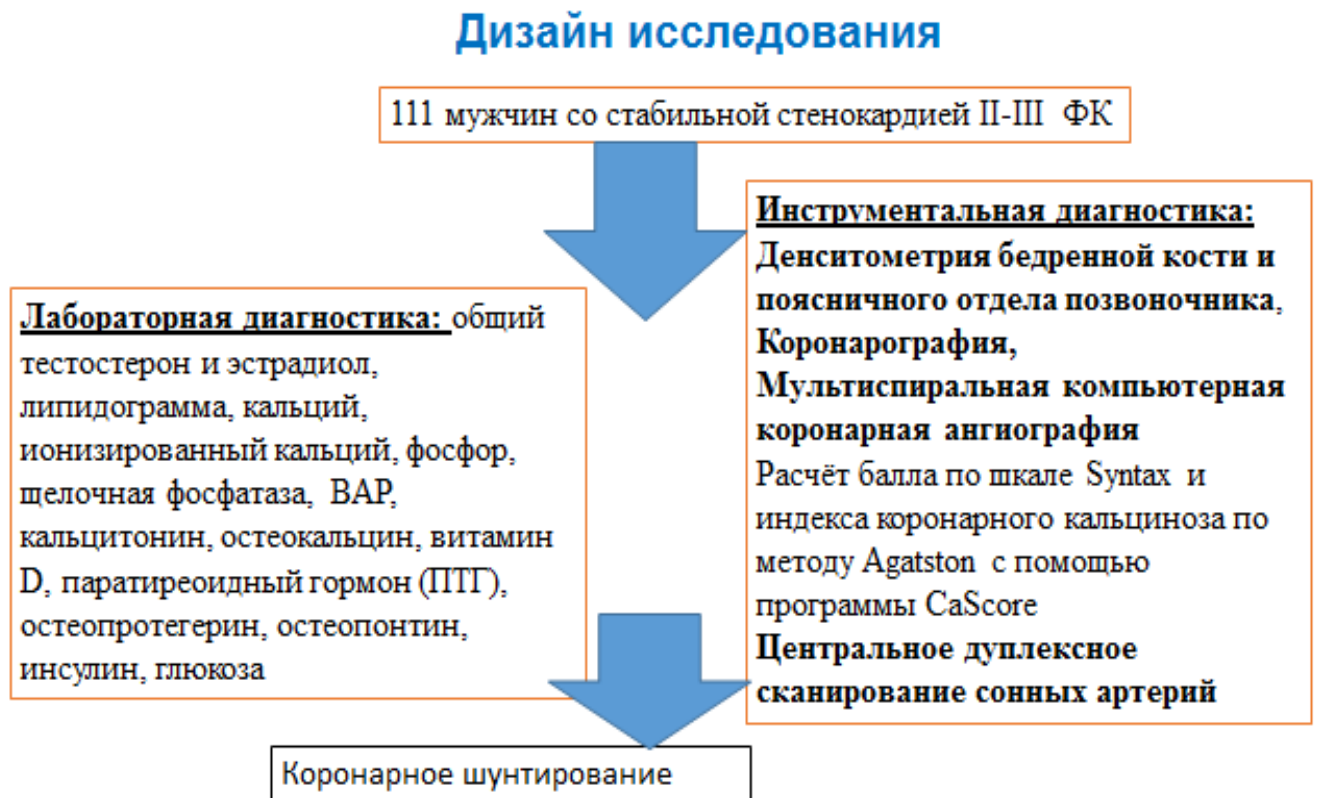


Рисунок 3 – Дизайн одноцентрового, одномоментного исследования

У пациентов оценивались жалобы (клиника стенокардии и сердечной недостаточности), анамнез заболевания и жизни, проводился клинический осмотр

и обследование, оценивался объем принимаемой терапии. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинические характеристики обследованных пациентов

Показатель	Значения
Возраст в годах, Me (LQ; UQ)	61 (55; 65)
Курение, n (%)	66 (59,5)
АГ, n (%)	101 (91,0)
ПИКС, n (%)	88 (79,3)
Инсульт, n (%)	6 (5,4)
СД 2-го типа, n (%)	20 (18,0)
ФВ ЛЖ в %, Me (LQ; UQ)	57 (48; 63)
Стенозы БЦА более 50 %, n (%)	20 (18,0)
ИМТ кг/м ² , Me (LQ; UQ)	27,5 (24,8; 29,4)
СКФ мл/мин/1,73м ² , Me (LQ; UQ)	103 (85; 123)

Выделялись группы сравнения по тяжести коронарного атеросклероза (шкала SYNTAX score), по степени коронарного кальциноза (метод Agatston), по наличию или отсутствию поражения других сосудистых бассейнов, по числу пораженных коронарных артерий, ФК стенокардии и хронической сердечной недостаточности.

За период нахождения в стационаре и при выписке все пациенты получали стандартную коронароактивную терапию, включающую антиагреганты, β - блокаторы, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) и холестерин снижающую терапию.

Всем пациентам по окончании госпитального этапа обследования было выполнено КШ с применением искусственного кровообращения (ИК).

Для определения референсных значений для изучаемых биологических маркеров и метаболитов была сформирована группа сравнения из здоровых добровольцев (n=25) в возрасте от 50 до 65 лет без установленного диагноза ИБС и без клиники стенокардии, которые отбирались в исследование после

подписания добровольного информированного согласия при посещении цехового терапевта при проведении планового профосмотра в 2011 г.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования проводилось в клинико-диагностической лаборатории (зав. – д.м.н. О.В. Груздева) и в отделе экспериментальной и клинической кардиологии (зав. – д.б.н. Ю.А. Кудрявцева) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Материалом для исследования служила периферическая кровь, забранная у 111 пациентов утром, натощак из кубитальной вены в объеме 9 миллилитров. Кровь для получения сыворотки забирали в стерильные вакуумные пробирки с активатором свертывания производства Vacuette (Greiner bio-one, Австрия). Для получения плазмы кровь собирали в пробирку с антикоагулянтом К₃ЭДТ. Далее пробирки с кровью центрифугировали при 2600 оборот/минута в течение 15 минут. Затем полученную плазму аликвотировали по 300 микролитров в пробирки типа «Эппендорф», маркировали и хранили до проведения исследования в морозильной камере (MDF, Sanyo, Япония) при -40⁰С. Плазма крови использовалась для определения концентрации остеопонтинна.

Биохимические методы исследования для определения концентрации кальция, фосфора, щелочной фосфатазы (ЩФ) проводили на автоматическом лабораторном анализаторе KoneLab 30i, ThermoFisher Scientific (Финляндия) с использованием коммерческих наборов (BioSys, Германия).

Методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов и в соответствии с протоколами производителей определяли концентрации следующих аналитов: паратиреоидного гормона (паратирин, ПТГ), кальцитонина, 25-ОН витамина D, костного изофермента щелочной фосфатазы (ВАР), остеокальцина, остеопротегерина, остеопонтин, инсулина, общего тестостерона и эстрадиола.

Регистрация результатов лабораторной части исследования проводилась на планшетном ридере «УНИПЛАН» (НПФ «ПИКОН», Россия) с применением фильтров, рекомендованных производителем соответствующего аналитического набора.

Определение концентрации кальция в сыворотке крови. Принцип метода основан на том, что в нейтральной среде кальций реагирует с арсеназо III, образуя комплекс синего цвета. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации кальция. Влияние магния устраняется добавлением 8-гидроксихинолин-5-сульфоновой кислоты.

Готовили реагент 1 следующего состава: 50 ммоль/л фосфатного буфера (рН 7,5), 5 ммоль/л 8-гидроксихинолин-5-сульфоновой кислоты и 120 ммоль/л арсеназо III.

К 10 мкл образца или стандарта добавляли 1000 мкл заранее приготовленного реагента 1. Аккуратно перемешивали и инкубировали 5 мин при комнатной температуре. Измеряли оптическую плотность против холостой пробы при длине волны 650 нм и длине оптического пути 1 см. Результат представлен в ммоль/л. Диапазон нормальных значений 2,15-2,6 ммоль/л.

Определение ионизированного кальция (Ca^{2+}) проводили с помощью электрода Ca^{2+} . Измерения проводились прямой потенциометрией, в которой индикаторным электродом является ионоселективный электрод. Метод основан на зависимости потенциала индикаторного электрода от активности определяемых ионов в растворе. Диапазон референсных значений составляет: 1,16-1,32 ммоль/л.

Определение концентрации фосфора в сыворотке крови. Принцип метода основан на взаимодействии фосфата и молибдата аммония в кислой среде (реализуется добавлением в раствор серной кислоты) с получением неорганического фосфомолибдатного комплекса. Оптическая плотность комплекса максимальна при 340 нм и прямо пропорциональна концентрации фосфора в пробе. Готовили реагент 1 следующего состава: 210 ммоль/л серной кислоты и 0,4 ммоль/л молибдата аммония.

К 10 мкл образца или стандарта добавляли 1000 мкл заранее приготовленного реагента 1. Аккуратно перемешивали и инкубировали 5 мин при 37⁰С. Измеряли оптическую плотность против холостой пробы при длине волны 340 нм и длине оптического пути 1 см. Результат представлен в ммоль/л. Диапазон нормальных значений составляет: 0,9-1,9 ммоль/л.

Определение каталитической концентрации щелочной фосфатазы. Средой для выполнения исследования служит сыворотка крови. Принцип метода основан на расщеплении щелочной фосфатазы (ЩФ) (щелочная фосфогидролаза моноэстеров ортофосфорной кислоты) в N-метил-D-глюкаминовом буфере 4-нитрофенилфосфата с образованием 4-нитрофенола и фосфата. ЩФ активируется хлоридом натрия. Единицей измерения каталитической концентрации ЩФ является количество 4-нитрофенола. Этот реагент определяется далее с помощью фотометрического метода путем прекращения ферментативной реакции ингибитором ЩФ (комплексон III и NaOH). В свою очередь этот реагент ингибирует активный центр ЩФ.

К 1 мл N-метил-D-глюкаминового буфера добавляли 0,02 мл сыворотки или стандарта. Перемешивали и преинкубировали 5 мин при 37⁰С, затем добавляли 0,2 мл субстрата - 4-нитрофенилфосфата. После этого инкубировали 10 мин при 37⁰С. После инкубации к реакционной смеси добавляли 0,5 мл раствора ингибитора, тщательно перемешивали и в течение 30 мин проводили измерения оптической плотности ЩФ на длине волны 430 нм, имея в качестве контроля воду. Результат представлен в Е/л. Нормальные значения каталитической активности ЩФ составляют 42-306 Ед/л.

Определение показателей липидограммы (липидного спектра крови).

Определение значений концентраций общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови пациентов было проведено с использованием стандартных наборов фирмы «Thermo Fisher Scientific» (Республика Финляндия) с помощью спектрофотометрической методики детекции на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i той же фирмы.

Приведенный в работе индекс атерогенности (ИА) рассчитывался с помощью формулы:

$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$$

Согласно актуальным клиническим рекомендациям [59] целевые значения ХС ЛПНП у пациентов с ИБС должны составлять < 1,5 ммоль/л, значения ТГ < 1,7 ммоль/л, ОХС < 4,0 ммоль/л.

Определение глюкозы. Детекцию концентрации глюкозы в сыворотке крови осуществляли по методу ферментативного окисления в присутствии глюкозооксидазы с помощью набора ГЛЮКОЗА ФС отечественного производства. Фермент глюкооксидаза служила для каталитического окисления исходной глюкозы в D-изомер с помощью кислорода воздуха и добавления перекиси водорода. Фермент пероксидаза служила для каталитического окисления хромогенных субстратов с помощью перекиси водорода, фенола с выделением окрашенного соединения. Интенсивность окраски этого соединения была прямо пропорциональна концентрации исходной глюкозы в пробе. Измерения осуществлялись на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire 400 (Япония) при средней длине волны 500 (диапазон 480-520) нм. Нормальные значения глюкозы в сыворотке крови составляют 3,9-6,4 ммоль/л.

Определение костного изофермента щелочной фосфатазы (ВАР).

Материалом для детекции концентрации костного изофермента ЩФ служила сыворотка крови. Измерения проводились с помощью коммерческого набора Metra™ ВАР (фирма QUIDEL, США). Методика детекции основана на

использовании принципа «сэндвич»-иммуноферментного анализа на микропланшете с применением моноклональных анти-ВАР антител, вносимых в лунки микропланшета для захвата ВАР. Для количественного определения ВАР использовался субстрат рNN. Во все лунки вносили по 125 мкл рабочего раствора, далее вносили в лунки по 20 мкл стандартов набора, контрольных образцов и образцов исследования. Инкубация длилась 3 часа при температуре 20-28°C. За один час до использования готовили рабочий раствор субстрата. Для этого растворяли по таблетке субстрата в каждом флаконе субстратного буфера. Все лунки стрипов промывали промывочным буфером после инкубации. Далее вносили 150 мкл рабочего раствора субстрата в каждую лунку. Инкубация производилась в течение 30 минут при температуре 20-28°C. Далее в каждую лунку для остановки реакции вносился стоп-реагент (100 мкл 0,1 N раствор соляной кислоты). Оптическую плотность считали при длине волны 405 нм. Строили калибровочную кривую и с помощью программного обеспечения – рассчитывали квадратичную регрессию. Результаты измерения были представлены в Ед/л. Референсные значения данного анализатора, указанные производителем коммерческого набора, составляют 23,2 (15; 41,3) Ед/л для мужчин старше 25 лет. В группе здоровых добровольцев медиана значений костного изофермента щелочной фосфатазы (ВАР) была ниже - 5,6 [3,3; 7,32] Е/л.

Определение концентрации паратиреоидного гормона. Паратиреоидный гормон (паратирин, ПТГ) оценивали в сыворотке крови на основе твердофазного иммуноферментного анализа с помощью реактивов DSL-10-8000 АСТIV 1-РНТ (фирма Diagnostic System Laboratories, США). В основе детекции этого гормона лежит ферментно-усиленный «двустадийный» сэндвич-тип иммуноферментного анализа. Использовались стандарты, контроли и исследуемые образцы. Проводилась их инкубация микропланшетах с биотинилированными антителами к ПТГ. После инкубации ячейки промывались фосфатным буфером, затем они обрабатывались стрептовидином, который был помечен пероксидазой хрена. После второй инкубации ячейки вновь промывали, далее вносился субстрат ТМБ и все это инкубировалось при температуре 20-28°C. Реакцию останавливали с

помощью стандартного для набора стоп-реагента. Оптическая плотность измерялась при длине волны 450 нм. Измеренное поглощение было прямо пропорционально концентрации ПТГ. С помощью установленных значений стандартов выстраивалась калибровочная кривая. Значения концентраций ПТГ, оцененные с помощью калибровочной кривой, представлены в пг/мл. Рефересные значения ПТГ, указанные производителем диагностического набора были 21-45 пг/мл.

Рефересные значения данного показателя, указанные производителем соответствующего диагностического набора, составляют: 21-45 пг/мл. Значения ПТГ в группе здоровых лиц составили 50,4 [36,1; 78,7] пг/мл, незначительно отличаясь от рефересных показателей.

Определение концентрации 25-ОН витамина D. Детекцию витамина D (25-ОН) осуществляли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного «сэндвич»-анализа с применением набора реагентов 25-hydroxy Vitamin D (фирма IDS OSTEIA, США). Контроли, стандартные калибраторы и образцы разводились биотилинированными 25-ОН Vit D антителами. В ходе реакции контроли, калибраторы и образцы конкурировали с антителами, которые были сорбированы в лунках планшета в течение двух часов при температуре 20-28°C. Далее проводилась аспирация реагента, промывка планшет и добавление пероксидазы хрена, конъюгированную с авидином, с целью формирования комплекса для последующей количественной детекции после инкубации с субстратом ТМБ. Далее реакцию останавливали с помощью стандартного стоп-реагента. Интенсивность окраски субстрата была обратно пропорциональна концентрации витамина D в пробе. Оптическая плотность измерялась при длине волны 450 нм. С помощью измерения контролей выстраивали калибровочную кривую. Концентрацию витамина D определяли с использованием получившейся калибровочной кривой. Рефересные значения данного показателя, указанные производителем диагностического набора, были 47,7-144 нмоль/л. О недостаточности витамина D свидетельствуют концентрации 50–75 нмоль/л, а о его дефиците – значения < 50 нмоль/л.

Определение концентрации кальцитонина. Кальцитонин определялся с помощью метода твердофазного иммуноферментного «сэндвич»-анализа при применении диагностического набора реагентов Calcitonin ELISA (фирма Biomerica, США). В наборе использовано два разных типа мышиных моноклональных антител к кальцитонину человека, которые специфичны к строго определенным областям молекулы этого показателя. Один тип антител (биотинилированные) связывается с участком 11-23 аминокислотных остатка молекулы кальцитонина. Другой тип антител («выявляющие» антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена) связывается исключительно с участком 21-32 аминокислотных остатка кальцитонина. В ходе реакции образцы стандартов и исследуемой сыворотки инкубировали с двумя типами антител на лунках планшетов со стрептовидином. Кальцитонин в итоге связывался в образце двумя типами антител. Лунки промывались фосфатным буфером после инкубации. Получившийся в ходе реакции ферментный комплекс инкубировали с ТМБ. Реакцию останавливали стандартным стоп-реагентом. Интенсивность окрашивания оценивали при длине волны 450 нм. С помощью полученных значений стандартов строили калибровочную кривую, по которой определяли полученные значения кальцитонина. Интенсивность поглощения была прямо пропорциональна концентрации кальцитонина (пг/мл). Референсные значения, указанные производителем диагностического набора, были менее 30 пг/мл для мужчин. При этом у здоровых лиц медиана концентраций кальцитонина составила 3,8 [1,72; 5,23] пг/мл.

Определение остеокальцина. Остеокальцин определялся с помощью диагностического набора для иммуноферментного анализа N-MID™ Osteocalcin ELISA (фирма IDS, США). В основе этого определения – использование двух выделенных специфичных моноклональных антител (Mabs) к остеокальцину человека. Одни антитела распознают и присоединяются к средней части молекулы остеокальцина (аминокислотный фрагмент 20-29), а другие (пероксидазные) – определяют и присоединяются к N-концевой области молекулы остеокальцина (аминокислотные остатки 10 - 16).

Для проведения реакции в стрептовидиновые ячейки микропланшета вносили контроли, стандарты и образцы для определения. Далее в каждую ячейку добавляли биотинилированные и пероксидазные антитела. Инкубацию осуществляли при температуре 18-22 °С. После инкубации ячейки промывались фосфатным буфером. Далее вносили раствор ТМБ и еще инкубировали в течение 15 минут в темноте при той же температуре. Реакция останавливалась с использованием стандартного стоп-реагента. Оптическая плотность измерялась при длине волны 450 нм. Референсные значения показателя, установленные производителем диагностического набора, составляли 9,6-40 нг/мл. Определенные значения у здоровых лиц составили 17,5 [13,5; 20,1] нг/мл.

Определение концентрации остеопротегерина. Детекцию остеопротегерина осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностического набора Human Osteoprotegerin Instant ELISA (OPG) [фирма Biomerica, США]. Во все ячейки микропланшета вносили по 150 мкл рабочего буфера. Далее в заранее выделенные ячейки вносили по 20 мкл стандарта, контроля и образцов сыворотки и добавляли по 50 мкл биотинилированных антител. Далее проводилась инкубация в течение 4 часов при температуре 18-24°C. После окончания инкубации все ячейки промывали буфером. Далее вносили по 200 мкл ферментного конъюгата и инкубировали еще 30 минут при той же температуре. В завершении добавлялся стоп-реагент (по 50 мкл). Далее проводилось измерение оптической плотности при длине волны 450 нм. Проводилось выстраивание калибровочной кривой и определялись концентрации остеопротегерина в каждом образце (пг/мл). Референсные значения этого метаболита, указанные производителем диагностикума, составляли 30-200 пг/мл. Среднее значение концентрации остеопротегерина у здоровых лиц составляло 60,82 [36,97; 101,0] пг/мл.

Определение концентрации остеопонтин. Остеопонтин (OPN) определяли в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением диагностического набора Osteopontin (Human) ELISA kit производства фирмы Enzo Life Science (Швейцария). Диагностический набор

представлял собой планшет с моноклональными антителами к человеческому остеопонтину, которые были иммобилизованы в лунках планшета. Во все ячейки планшета с антителами сначала вносили по 100 мкл рабочего буфера. Далее проводилось внесение 100 мкл стандартов, образцов и контроля в выделенные заранее ячейки. Проводилась инкубация в течение одного часа при температуре 18-24°C. После этого ячейки промывали буфером и вносили по 100 мкл биотинилированных антител. Затем проводилась инкубация еще в течение одного часа при температуре 18-24°C и промывка ячеек буфером с последующим добавлением 100 мкл конъюгата. Далее проводилась короткая инкубация в течение 30 минут и избыток конъюгата вымывался буфером с добавлением 100 мкл субстратного буфера. Реакцию останавливали внесением стоп-реагента. Измерение оптической плотности осуществлялось при длине волны 450 нм. Измеряли в образцах концентрацию остеопонтина (нг/мл). Референсные значения этого биомаркера, указанные производителем диагностического набора, составляли 2-32 нг/мл. Средние значения концентраций остеопонтина у здоровых лиц составляли 10,19 [8,74; 12,24] нг/мл.

Определение общего тестостерона и эстрадиола. Половые гормоны общий тестостерон и эстрадиол определялись с помощью методики твердофазного иммуноферментного анализа при применении реактивов Testosterone Diagnostic, Estradiol Diagnostic фирмы Biochem Canada Inc (Канада). В самом начале реакции вносил в соответствующие лунки по 50 мкл контролей, стандартов и образцов исследуемой сыворотки. Далее проводилось внесение 100 мкл антигена-конъюгата, меченного ферментом. В течение одного часа проводилась инкубация при температуре 18-24°C, после которой ячейки промывали буферным раствором и добавляли по 150 мкл ферментного субстрата ТМБ. Далее проводилась инкубация в течение 10 минут при температуре 18-24°C. Реакцию останавливали стоп-реагентом. Измерение оптической плотности проводилось при длине волны 450 нм. Концентрации эстрадиола и общего тестостерона в исследуемых образцах сыворотки определялись с помощью ранее построенной калибровочной кривой. Референсные значения общего тестостерона, указанные производителем

диагностического набора для мужчин, составляли 3-12 нг/мл. Реферсные значения эстрадиола, указанные производителем диагностического набора, составляли для мужчин менее 100 пг/мл.

Определение инсулина. Инсулин в сыворотке крови определяли с помощью метода иммуноферментного анализа при использовании диагностического набора Insulin фирмы Monobind Inc (США).

В ходе поставленной реакции на поверхности микроячеек связывались стрептовидин и добавляемые биотинилированные антитела к инсулину человека. При смешивании с сывороткой, содержащей инсулин (антиген) происходило образование сэндвич-комплекса. В течение одного часа проводилась инкубация при температуре 18-24°C, после которой ячейки промывали буферным раствором и добавляли по 150 мкл ферментного субстрата ТМБ. Далее проводилась инкубация в течение 10 минут при температуре 18-24°C. Реакцию останавливали стоп-реагентом. Измерение оптической плотности проводилось при длине волны 450 нм. Реферсные значения данного показателя, указанные производителем диагностического набора, составляли до 11,4 нг/мл.

2.2.2 Инструментальные методы исследования

Инструментальное обследование состояло из двух частей: первая - оценка минеральной плотности кости (МПК); вторая - определение индекса коронарного кальция с помощью мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий (МСКТ КА); прямая рентгенологическая визуализация коронарных артерий с помощью коронароангиографии (КАГ) и непрямая ультразвуковая визуализация сонных артерий с помощью центрального дуплексного сканирования (ЦДС).

Первая часть методов инструментального исследования включала в себя проведение денситометрии на базе рентгенологического отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения Кемеровской

области «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн» (ГАУЗ КО ОКГВВ). Заведующий отделением – В.Б. Фанасков. Главный врач – к.м.н. А.В. Иванов.

Вторая часть – проведение цветного дуплексного сканирования экстракраниальных артерий, коронароангиографии (КАГ), мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий. Эти исследования проводились на базе НИИ КПССЗ в отделах диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (зав. отделом – д.м.н. С.Е. Мамчур; зав. лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов исследований – д.м.н. О.М. Поликутина; зав. лабораторией рентгеновской и томографической диагностики - к.м.н. А.Н. Коков) и мультифокального атеросклероза (зав. отделом – д.м.н. А.Н. Сумин; зав. лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза – д.м.н. В.И. Ганюков).

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра. МПК определялась с помощью метода двухэнергетической абсорбциометрии на рентгеновском денситометре «Excell XR-46» фирмы Norland, США. Стандартная программа аппарата включала денситометрию поясничного отдела позвоночника (тела позвонков L_I-L_{IV}) и шейки бедренной кости. Оценивался показатель МПК (мг/см²), который представляет собой количественную характеристику содержания гидроксиапатита кальция на единицу оцениваемой поверхности кости. При этом используется T-критерий, который представляет собой количественную меру стандартных отклонений (SD) МПК от референсного значения пиковой костной массы здоровых людей молодого возраста соответствующего пола. ВОЗ предлагает при проведении денситометрии у мужчин в возрасте от 50 лет и старше оценивать наличие ОП при T-критерии – 2,5 SD и ниже [60].

При стратификации пациентов в ту или иную группу учитывали наименьшее значение T-критерия в двух оцениваемых точках (наихудшее значение). Результаты оценки T-критерия можно оценивать следующим образом (таблица 2).

Таблица 2 – Оценка результатов денситометрии

Результат	Интерпретация результата
Снижение МПК до $-1,0$ SD от референсного значения пиковой костной массы (Т-критерий ≥ -1)	Нормальная МПК
Снижение МПК от $-1,0$ SD до $-2,5$ SD от среднего пика костной массы (Т-критерий от -1 до $2,5$)	Остеопения (ОПе, низкая МПК)
Снижение МПК от $-2,5$ SD и ниже от среднего пика костной массы (Т-критерий $\leq -2,5$)	Остеопороз (ОП, очень низкая МПК)

Коронароангиография (КАГ). Полипроекционная селективная коронарография проводилась с использованием ангиографической установки «Innova 3100» (General Electric, США) по методике М.Р. Judkins (1967 г.).

В начале исследования проводилась пункция бедренной артерии или лучевой артерий по Сельдингеру. В качестве рентгеноконтрастного вещества использовали ксенетикс-350. При рентгенографии коронарных артерий оценивали наличие значимых (стеноз более 50 %) поражений коронарных артерий и разделяли поражения коронарного русла на одно-, двух- и трехсосудистые. Это означало наличие хотя бы одного значимого стеноза в проекции от 1 до 3 магистральных коронарных артерий (передней нисходящей, огибающей и правой коронарной). Дополнительно для количественной оценки тяжести поражения коронарного бассейна использовалась шкала SYNTAX score. Ее применение позволило разделить пациентов на группы по тяжести поражения коронарного русла: умеренное поражение (< 22 баллов по SYNTAX score), тяжелое (22-32 балла), крайне тяжелое (≥ 32 балла).

Цветное дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефальных артерий. ЦДС брахиоцефальных артерий (БЦА) проводилось с помощью аппарата ультразвуковой диагностики Sonos 2500 (фирма Hewlett-Packard, США) линейным датчиком с частотой 5-7 мегагерц.

Сканирование артерий проводилось в трех плоскостях: продольной передне-боковой; продольной задне-боковой; поперечной. Кровоток измерялся в истоке общей, внутренней и наружной сонных артерий, а также в истоке и костном канале позвоночной артерии и во втором сегменте подключичной артерии.

Для определения степени стеноза артерий измерялось локальное сужение в В-режиме и с помощью доплерографии (по нарушению локальной гемодинамики в зоне стеноза). Степень стеноза рассчитывали по формулам:

$$SD = (D1-D2) / D1 \times 100 \%,$$

$$SA = (A1-A2) / A1 \times 100 \%,$$

где D1 – истинный диаметр сосуда, измеренный по внутренней границе адвентиции;

D2 – диаметр свободного от бляшки просвета сосуда;

A1 – истинная площадь поперечного сечения сосуда (по внутренней границе адвентиции);

A2 – площадь свободного от бляшки просвета сосуда.

Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий проводилась с целью количественной оценки кальциноза коронарных артерий. Для проведения этого исследования всем больным сначала выполняли МСКТ сканирование с ЭКГ-синхронизацией на томографе Somatom Sensation 64 (фирма Siemens AG Medical Solution, ФРГ). Сканирование проводилось в краниокаудальном направлении от уровня бифуркации трахеи до диафрагмы в пошаговом режиме. Для последующего анализа использовались срезы толщиной по 3 мм. Количественный анализ полученных результатов осуществлялся по стандартной методике, заложенной в программный продукт оборудования (мультимодальная независимая рабочая станция Leonardo). Селективно были оценены: ствол левой коронарной артерии, проксимальные и средние сегменты передней нисходящей артерии, огибающей и правой коронарной артерий. Индекс коронарного кальция (кальциевый индекс коронарных артерий) оценивали по методу Agatston с помощью программы CaScore.

По полученным результатам исследования оценивали степень кальциноза КА: 0 – отсутствие кальциноза; 1-10 – минимальный; 11-100 – средний; 101-400 – умеренный; > 400 -выраженный.

2.2.3 Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы «Statistica 6.0» (InstallShield Software Corporation, 1984–2001, США) и «SPSS 17» (Statistical Package for the Social Sciences, фирма An IBM Company, США).

Количественные признаки представлены в виде медианы с интерквартильным размахом [Me (Q25; Q75)] с учетом отсутствия нормального распределения в изучаемых группах. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, три и более – с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p . Качественные данные были представлены в виде абсолютных и относительных значений n (%). Количественные и порядковые переменные сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни. Для выявления связей количественных показателей проводился однофакторный анализ с подсчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). При оценке статистической значимости различий качественных показателей формировались таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса для двух независимых групп. Для трех и более независимых групп - Хи-квадрат Пирсона. При необходимости проверки результатов расчетов определяли отношение шансов (ОШ) и 95 %-ный доверительный интервал (ДИ).

Результаты сравнения внутри- и межгрупповых различий считались значимыми при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Связь коронарного атеросклероза и кальциноза у мужчин при ишемической болезни сердца

Атеросклероз и кальциноз коронарных артерий и коронарный кальциноз – это патологические состояния, имеющие общие патогенетические механизмы формирования и прогрессирования [16, 119]. Развитие коронарного атеросклероза практически на всех этапах сердечно-сосудистого континуума сопровождается появлением кальция в сосудистой стенке венечных артерий [68].

Тем не менее, до настоящего времени четко не установлено, является ли коронарный кальциноз патогномичным признаком финальной стадии формирования атеросклеротической бляшки или он характерен и для раннего атерогенеза [17].

Нет общепринятого представления о патогенетической и прогностической роли коронарной кальцификации – благоприятной (стабилизирующей бляшку, препятствующей разрыву и атеротромбозу), либо неблагоприятной (утяжеляющей процессы глобальной ишемии миокарда, препятствующей выполнению открытой коронарной реваскуляризации).

Ранее исследователи полагали, что коронарная кальцификация характерна только для стабильных форм ИБС, что приводит к стабилизации и укреплению бляшки [217]. Предполагалось, что коронарный кальций появляется как сопутствующий феномен уже после увеличения объема липидного ядра с истончением фиброзной капсулы бляшки, которое ассоциируется с высоким риском ее разрыва, эрозии и атеротромбоза с последующим некрозом миокарда [238].

Однако лучевые исследования последних лет показали, что очаги кальцификации встречаются и в фиброзной капсуле «молодой», нестабильной

атеросклеротической бляшки, что способствует увеличению напряжения капсулы и склонности к нарушению ее целостности [64, 176].

Таким образом, коронарный кальциноз может встречаться и на более ранних этапах атерогенеза и провоцировать разрыв бляшки как самостоятельно звено патогенеза атеротромбоза [137].

На первом этапе в настоящем исследовании была оценена частота коронарной кальцификации при ишемической болезни сердца и зависимость выраженности этого феномена от тяжести коронарного атеросклероза.

Большинство (69, 62,2 %) пациентов по данным коронарной ангиографии характеризовались наличием многососудистого коронарного атеросклероза (3 коронарных артерии). Промежуточное (двухсосудистое) поражение коронарных артерий было детектировано у 26 (23,4 %) пациентов, а изолированное поражение любой из коронарных артерий было отмечено у 16 (14,4 %) пациентов. 50 (45 %) пациентов характеризовалось тяжелым и очень тяжелым коронарным атеросклерозом в соответствии с общепринятой шкалой SYNTAX [242] (таблица 3).

Таблица 3 – Тяжесть поражения коронарных артерий у пациентов с ИБС по шкале SYNTAX score

Риск по шкале SYNTAX score	Значения, n (%)
>32 баллов (крайне тяжелое поражение)	17 (15,4)
22-32 балла (тяжелое поражение)	33 (29,7)
До 21 баллов (включительно) баллов (умеренное поражение)	61 (54,9)

При оценке тяжести кальциноза коронарных артерий по шкале Agatston с применением мультиспиральной компьютерной коронарной томографии-ангиографии было определено, что ИБС у аналогичного большинства (58,6 %) пациентов сопровождается коронарным кальцинозом (рисунок 4).

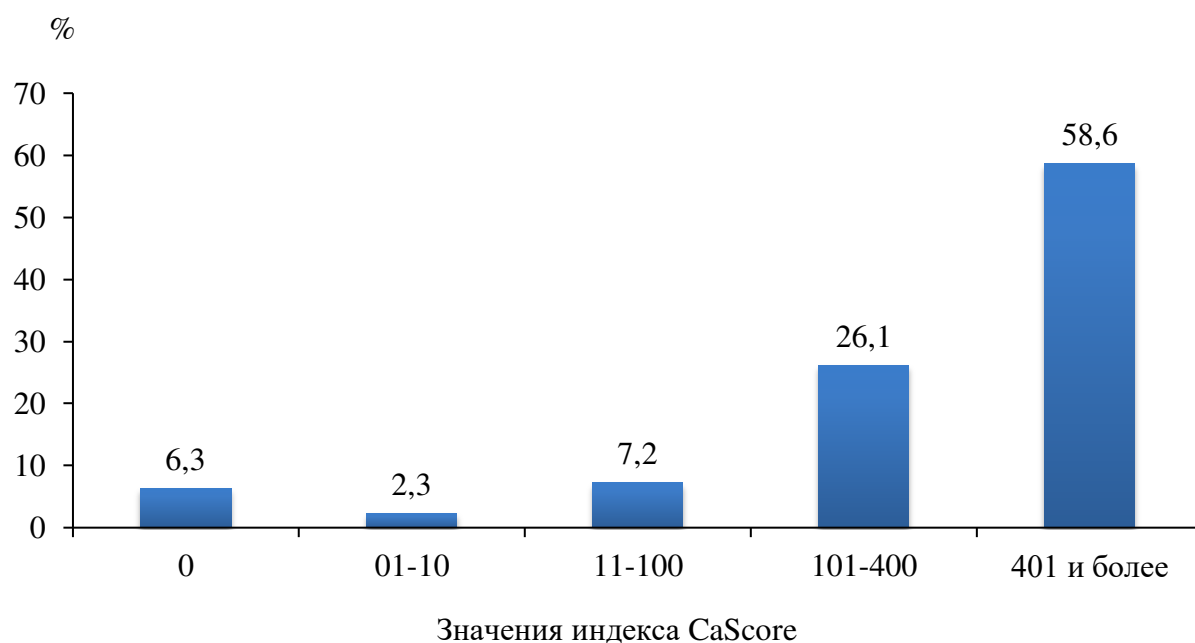


Рисунок 4 – Распределение тяжести коронарного кальциноза у пациентов с ИБС

Таким образом, у абсолютного большинства ($n=104$, 93,7 %) пациентов с ИБС присутствовал коронарный кальциноз, при этом превалировала его тяжелая форма (65, 58,6 % пациентов, индекс CaScore > 400). Оценка клинических особенностей групп пациентов в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза и кальциноза не выявила значимых различий между группами в клинико-anamнестических характеристиках и клиническом статусе (таблицы 4, 5, 6).

Таблица 4 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИБС в зависимости от количества пораженных коронарных артерий

Показатель	Пораженные КА		P
	1-2 (n=42)	3 (n=69)	
Возраст (лет), Me (LQ; UQ)	58 (54; 65)	61 (57; 66,5)	P=0,21
ИМ в анамнезе, n (%)	32 (74,5)	56 (82,4)	$\chi^2=0,584$; p=0,445
АГ в анамнезе, n (%)	37 (87)	64 (94,1)	$\chi^2=1,23$; p=0,27
СД 2 типа, n (%)	5 (11,6)	15 (22,1)	$\chi^2=1,298$ p=0,26
ФВ ЛЖ, Me (LQ; UQ)	58 (50; 63)	55,5 (46,5; 63)	p=0,34
Атеросклероз других бассейнов, n (%)	5 (11,6)	11 (16,2)	$\chi^2=0,15$; p=0,699
Нет стенокардии, n (%)	8 (19)	9 (13,2)	$\chi^2=0,26$; p=0,62
Стенокардия I ФК, n (%)	2 (4,7)	3 (4,4)	$\chi^2=0,17$; p=0,68
Стенокардия II ФК, n (%)	21 (49)	33 (48,5)	$\chi^2=0,027$; p=0,67
Стенокардия III ФК, n (%)	9 (21,3)	23 (33,8)	$\chi^2=1,55$; p=0,21
ХСН I ФК, n (%)	18 (41,9)	18 (26,5)	$\chi^2=2,19$; p=0,14
ХСН II ФК, n (%)	14 (32,6)	32 (47,1)	$\chi^2=1,72$; p=0,19
ХСН III ФК, n (%)	6 (14,0)	14 (20,6)	$\chi^2=0,4$; p=0,53
ХСН VI ФК, n (%)	5 (11,6)	4 (5,9)	$\chi^2=0,52$; p=0,47
ИМТ (кг/м ²), Me (LQ; UQ)	27,2 (24,4; 28,7)	27,85 (24,8; 30,25)	p=0,25
СКФ по Кокрофту-Гаулту, Me (LQ; UQ)	95 (81; 122)	109 (87; 124)	p=0,23

Таблица 5 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИБС в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX score

Показатель	Тяжесть по SYNTAX score		P
	≤21 балла, (n=61)	≥22 баллов, (n=50)	
Возраст (лет), Me (LQ; UQ)	58 (54; 65)	61 (57; 67)	p=0,09
ИМ в анамнезе, n (%)	38 (77,6)	53 (85,5)	$\chi^2=0,69$ p=0,41
АГ в анамнезе, n (%)	41 (83,7)	59 (95,2)	$\chi^2=2,86$ p=0,09
СД 2 тип, n (%)	21 (42,9)	34 (54,8)	$\chi^2=1,13$ p=0,29
Фракция выброса левого желудочка, Me (LQ; UQ)	58 (50; 63)	54 (47; 63)	p=0,37
Атеросклероз других бассейнов, n (%)	7 (14,3)	8 (12,9)	$\chi^2=0$ p=0,95
Нет стенокардии, n (%)	9 (18,4)	6 (9,7)	$\chi^2=1,10$ p=0,29
Стенокардия I ФК, n (%)	2 (4,1)	4 (6,5)	$\chi^2=0,02$ p=0,90
Стенокардия II ФК, n (%)	22 (44,9)	31 (50,0)	$\chi^2=0,12$ p=0,73
Стенокардия III ФК, n (%)	14 (28,6)	18 (29,0)	$\chi^2=0,03$ p=0,68
ХСН I ФК, n (%)	21 (42,9)	16 (25,8)	$\chi^2=2,85$ p=0,09
ХСН II ФК, n (%)	17 (34,7)	28 (45,2)	$\chi^2=0,65$ p=0,36
ХСН III ФК, n (%)	7 (14,3)	15 (24,2)	$\chi^2=1,13$ p=0,29
ХСН VI ФК, n (%)	5 (10,2)	4 (6,5)	$\chi^2=0,14$ p=0,71
ИМТ (кг/м ²), Me (LQ; UQ)	27,2 (24,2; 28,4)	28 (25,1; 29,8)	p=0,18
СКФ по Кокрофту-Гаулту, Me (LQ; UQ)	102 (84; 124)	106 (85; 122)	p=0,77

Таблица 6 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИБС в зависимости от тяжести коронарного кальциноза по индексу CaScore

Показатель	Индекс CaScore		P
	≤ 400, (n=46)	>400, (n=65)	
Возраст (лет), Me (LQ; UQ)	59 (56; 65)	61 (55; 67)	p=0,58
ИМ в анамнезе, n (%)	36 (76,6)	53 (82,8)	$\chi^2=0,33$ p=0,57
АГ в анамнезе, n (%)	40 (85,1)	60 (93,8)	$\chi^2=1,40$ p=0,24
СД 2 типа, n (%)	10 (21,3)	16 (25)	$\chi^2=0,05$ p=0,82
Фракция выброса левого желудочка, Me (LQ; UQ)	58 (47; 63)	56 (48; 63)	p=0,80
Атеросклероз других бассейнов, n (%)	6(12,8)	8 (12,5)	$\chi^2=0,06$ p=0,80
Нет стенокардии, n (%)	9 (19,1)	7 (10,9)	$\chi^2=0,89$ p=0,35
Стенокардия I ФК, n (%)	1 (2,1)	4 (6,3)	$\chi^2=0,33$ p=0,57
Стенокардия II ФК, n (%)	21 (44,7)	32 (50)	$\chi^2=0,13$ p=0,72
Стенокардия III ФК, n (%)	14 (29,8)	19 (29,7)	$\chi^2=0,01$ p=0,91
ХСН I ФК, n (%)	19 (40,4)	16 (25)	$\chi^2=2,33$ p=0,13
ХСН II ФК, n (%)	17 (36,2)	28 (43,8)	$\chi^2=0,37$ p=0,54
ХСН III ФК, n (%)	6 (12,8)	16 (25)	$\chi^2=1,84$ p=0,18
ХСН VI ФК, n (%)	5 (10,6)	4 (6,3)	$\chi^2=0,24$ p=0,63
ИМТ (кг/м ²), Me (LQ; UQ)	28 (26,4; 29,4)	27,1 (24,1; 29,4)	p=0,08
СКФ по Кокрофту-Гаулту, Me (LQ; UQ)	95,5 (82; 123)	107,5 (87; 123)	p=0,34

Далее была оценена связь тяжести коронарного атеросклероза и кальциноза. Не было выявлено связи количественных и качественных показателей тяжести коронарного атеросклероза и его выраженностью по индексу CaScore, который, однако, был достоверно более низким у пациентов с ИБС и изолированным поражением одной КА, что может говорить о вероятном наличии связи процессов атерогенеза и коронарной кальцификации на ранних этапах заболевания (таблицы 7, 8).

Таблица 7 – Тяжесть коронарного кальциноза по CaScore и количественные характеристики атеросклероза КА

Количество пораженных КА	Индекс CaScore, Me (LQ; UQ)	P
Три КА (n=69)	548,2 (246,9; 984)	$p_{1-3} = 0,007$
Две КА (n=26)	969,6 (121,1; 1221)	$p_{2-3} = 0,8$
Одна КА (n=16)	148,6 (6; 575,6)	$p_{1-2} = 0,03$

Таблица 8 – Тяжесть коронарного кальциноза по CaScore и качественные характеристики атеросклероза КА (шкала SYNTAX score)

Баллы по SYNTAX score	Баллы по CaScore, Me (LQ; UQ)	P
>32 баллов (крайне тяжелое поражение), (n=17)	519,5 (243,85; 903,25)	$p_{1-3} = 0,5$
22-32 балла (тяжелое поражение), (n=33)	678 (170,1; 1129,5)	$p_{2-3} = 0,69$
До 21 баллов включительно (умеренное поражение), (n=61)	477,55 (121,1; 982)	$p_{1-2} = 0,2$

Установлено, что исследуемая группа пациентов с ИБС и стабильной стенокардией, тем не менее, характеризовалась тяжелыми поражениями КА, оцененными как с помощью количественных категорий, так и в качественных

шкалах. Параллельно тяжести коронарного атеросклероза, более чем у 50% пациентов с ИБС присутствовал тяжелый коронарный кальциноз, оцененный по классической шкале CaScore методом мультиспиральной компьютерной коронарной томографии-ангиографии. Это подтверждает ранее высказанные гипотезы о параллелизме формирования и прогрессирования коронарного атеросклероза и кальциноза [17]. В крупном наблюдательном исследовании SYNTAX, на основании результатов которого и была разработана шкала оценки тяжести коронарного атеросклероза, также были установлены зависимости тяжести атеросклероза КА с выявлением большего количества очагов кальцификации в проекции коронарных артерий [229]. Таким образом, коронарный атеросклероз и кальцификация атеросклеротических бляшек имеют прогрессирующее, однонаправленное развитие.

3.2 Связь показателей тяжести коронарного атерокальциноза с нарушениями липидного и углеводного обменов у мужчин при ишемической болезни сердца

Не вызывает сомнений наличие прямой патогенетической связи нарушений липидного обмена (дислипидемий), а также различных нарушений углеводного обмена с формированием и прогрессированием атеросклероза различных локализаций, в том числе с развитием сердечно-сосудистых катастроф (инфарктов миокарда и ишемических инсультов) [69]. Тем не менее, при проведении эпидемиологических исследований у пациентов с ИБС не удалось выявить прямой корреляционной связи между цифровой характеристикой любого из параметров клинической липидограммы, а также параметров, характеризующих состояние углеводного обмена и морфологической тяжестью атеросклеротических стенозов различных локализаций [74].

Предполагается, что связь дислипидемий и нарушений углеводного обмена (прежде всего инсулинорезистентности) с атеросклерозом различной локализации опосредуется участием других патофизиологических механизмов (ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, тромбоцитопатий и коагуляционного гемостаза) [249]. Еще одним объяснением отсутствия прямой патогенетической связи между тяжестью метаболических нарушений гомеостаза и морфологическими характеристиками атеросклероза является тот факт, что при развитии острых сосудистых катастроф у пациентов приблизительно в половине случаев могут отсутствовать гемодинамически значимые ($> 50\%$ сужения просвета сосуда) стенозы и атеротромбоз развивается на фоне коронарного атеросклероза без выраженного сужения коронарных артерий [221].

При этом до настоящего времени наличие патогенетической связи проявлений дислипидемий, инсулинорезистентности и кальцификации КА остается спорным. Более того, имеются результаты исследований, позволяющие говорить, что основные лекарственные препараты в лечении дислипидемий – статины, способны, помимо основного холестеринснижающего действия, стабилизировать атеросклеротическую бляшку за счет индукции сосудистой кальцификации [135]. Поэтому исследования, направленные на оценку наличия патогенетических связей между биомаркерами, отражающими развитие дислипидемий, нарушений углеводного обмена и коронарного атерокальциноза, характеризуются несомненной актуальностью.

При этом имеются данные исследований, которые позволяют утверждать, что при наличии инсулинорезистентности и гипергликемии у пациентов более часто встречаются кальцинированные атеросклеротические бляшки коронарной и некоронарной локализации, а индекс кальциноза у таких больных выше, чем у пациентов без проявлений нарушений углеводного обмена [202].

Связь между нарушениями углеводного обмена и сосудистой кальцификацией осуществляется посредством высокой активности провоспалительных и проостеогенных факторов, реализуемых особенно ярко при наличии сахарного диабета 2 типа [114]. При этом сосудистая кальцификация

согласно Demer L. and Tintut Y. разделяется на три типа в зависимости от ее драйверов: воспалительную, метаболическую и генетическую (последняя наиболее часто бывает медиальной локализации, а не субинтимальной, как первые два типа) [120].

В исследовании Detrano R. и соавторов было выявлено, что сахарному диабету практически всегда сопутствует тяжелый коронарный кальциноз, что ассоциировано с большей частотой последующих сердечно-сосудистых событий [122].

Целью представленной части настоящего исследования явилась оценка связи дислипидемий и показателей нарушений углеводного обмена с тяжестью поражения коронарных артерий при ИБС.

В выполненном исследовании в общей группе пациентов значения инсулина составили: 6,14 (4,03; 8,24) нг/мл; глюкозы крови: 5,9 (5,4; 6,8) ммоль/л; общего холестерина: 4,94 (4,73; 5,14) ммоль/л; липопротеинов низкой плотности: 2,87 (2,67; 3,06) ммоль/л; липопротеинов высокой плотности: 1,07 (1,01; 1,13) ммоль/л; триглицеридов: 1,90 (1,69; 2,11) ммоль/л.

Анализ показателей липидного и углеводного обмена в рамках стандартной липидограммы, оценки гликемии и концентрации инсулина, а также количества пораженных атеросклерозом коронарных артерий выявил, что у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла уровень липопротеинов высокой плотности был ниже, чем у больных с меньшей вовлеченностью коронарного бассейна в атеросклеротический процесс (таблица 9).

Таблица 9 – Показатели липидного и углеводного обмена у пациентов с ИБС в зависимости от количества пораженных коронарных артерий, Me (LQ; UQ)

Параметры клинической липидограммы	Пораженные КА		P
	1-2 (n=42)	3 (n=69)	
ОХ, ммоль/л	5,00 (4,3; 5,50)	4,70 (4,0; 5,70)	0,417
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,10 (0,94; 1,30)	1,01 (0,82; 1,22)	0,009
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,80 (2,35; 3,16)	2,73 (2,0; 3,55)	0,494
ТГ, ммоль/л	1,71 (1,28; 2,17)	1,74 (1,4; 2,31)	0,203
ИА, ммоль/л	3,64 (2,6; 4,20)	3,90 (2,8; 4,70)	0,147
Инсулин, нг/мл	2,94 (1,05; 5,92)	2,50 (1,06; 5,85)	0,783
Глюкоза, ммоль/л	6,0 (5,5; 6,4)	5,8 (5,4; 6,8)	0,868

Стратификация пациентов в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения КА по шкале SYNTAX не выявила патогенетических взаимосвязей (таблица 10).

Таблица 10 – Показатели липидного и углеводного обмена у больных ИБС, разделенных в зависимости от баллов по шкале SYNTAX score, Me (LQ; UQ)

Параметры клинической липидограммы	SYNTAX score		P
	≤ 21 балла (n=61)	≥ 22 баллов (n=50)	
ОХ, ммоль/л	4,85 (4,2; 5,6)	4,70 (4,1; 5,6)	0,838
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,02 (0,87; 1,18)	1,06 (0,84; 1,29)	0,581
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,79 (2,25; 3,42)	2,78 (2,04; 3,55)	0,921
ТГ, ммоль/л	1,84 (1,4; 2,38)	1,58 (1,35; 1,90)	0,054
ИА, ммоль/л	3,64 (3,0; 5,0)	3,90 (2,7; 4,60)	0,927
Инсулин, нг/мл	2,75 (1,4; 4,61)	2,24 (1,01; 6,07)	0,618
Глюкоза, ммоль/л	6,0 (5,4; 6,8)	5,8 (5,5; 6,1)	0,462

Не было выявлено связи тяжести коронарного кальциноза со значениями маркеров дислипидемий, что подчеркивает многогранность формирования как атеросклеротических бляшек, так и коронарного кальциноза. В силу этого сложно говорить о возможностях прямой медикаментозной коррекции (к примеру, с помощью статинов) изучаемых патологических изменений коронарных артерий (таблица 11).

Таблица 11 – Показатели липидного и углеводного обмена у больных ИБС, разделенных в зависимости от индекса коронарной кальцификации CaScore, Me (LQ; UQ)

Параметры клинической липидограммы	Индекс коронарного кальция (CaScore)		P
	≤ 400 (n=46)	> 400 (n=65)	
ОХ, ммоль/л	4,80 (4,2; 5,50)	4,70 (4,0; 5,7)	0,692
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,00 (0,82; 1,17)	1,10 (0,89; 1,25)	0,135
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,81 (2,32; 3,55)	2,73 (2,04; 3,5)	0,717
ТГ, ммоль/л	1,79 (1,4; 2,33)	1,70 (1,35; 2,17)	0,337
ИА, ммоль/л	3,85 (3,1; 4,80)	3,70 (2,55; 4,45)	0,119
Инсулин, нг/мл	3,27 (1,03; 5,67)	2,08 (1,05; 6,36)	0,658
Глюкоза, ммоль/л	6,0 (5,6; 6,9)	5,8 (5,4; 6,2)	0,178

Проведенный корреляционный анализ связи биохимических маркеров дислипидемий, нарушений углеводного обмена и различных показателей тяжести коронарного атеросклероза и кальциноза позволил выявить, что при увеличении количественных и качественных показателей тяжести атеросклеротического поражения КА уменьшается концентрация антиатерогенной фракции липидограммы – липопротеинов высокой плотности (таблица 12).

Протективная функция этой фракции липидограммы в отношении формирования и прогрессирования атеросклероза различной локализации была доказана результатами многочисленных исследований [86, 174, 144].

Таблица 12 – Корреляционные связи параметров липидного и углеводного обмена с показателями атерокальциноза КА

Параметры клинической липидограммы	Значение пораженных КА	Р	Значение баллов по SYNTAX	Р	Значение индекса CaScore	Р
ОХ, ммоль/л	-0,062	0,350	-0,068	0,306	-0,095	0,158
ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,192	0,006	-0,043	0,545	0,171	0,016
ХС ЛПНП, ммоль/л	-0,029	0,683	-0,115	0,103	-0,037	0,604
ТГ, ммоль/л	0,086	0,223	-0,204	0,004	-0,205	0,07
ИА, ммоль/л	0,108	0,139	0,026	0,719	-0,173	0,019
Инсулин, нг/мл	-0,028	0,772	-0,074	0,441	-0,077	0,422
Глюкоза, ммоль/л	-0,021	0,872	-0,044	0,739	-0,108	0,415

По результатам корреляционного анализа была выявлена слабая прямая связь (0,171, $p=0,016$) между концентрацией липопротеинов высокой плотности и индексом коронарного кальциноза и обратная связь между липопротеинами высокой плотности и количественной характеристикой тяжести коронарного атеросклероза, что еще раз может подтверждать «протективную» роль отложения коронарного кальция в проекции атеросклеротических бляшек для стабилизации их структур и снижения риска атеротромбоза.

Выявлены также слабые обратные корреляционные связи между значениями индекса атерогенности и индекса коронарного кальция. В целом можно отметить отсутствие значимых и сильных связей между параметрами, характеризующими дислипидемию и тяжесть атерокальциноза у обследованных пациентов со стабильными формами ИБС.

Следует отметить, что в противоположность представленным данным в ранее проведенном исследовании Ивановой Е.В. и соавторов связь между липопротеинами низкой плотности, триглицеридами и маркерами метаболизма

костной ткани (костный изофермент щелочная фосфатаза, оксипролин, тартратрезистентная кислая фосфатаза) у пациентов с ИБС была выявлена [13]. Это может объясняться отсутствием гендерного разделения пациентов в исследовании, высокой распространенностью ожирения и несколько иными маркерами костной резорбции, представленными в дизайне исследования.

В другом недавно проведенном исследовании по аналогии с полученными в данной работе результатами не было выявлено сильных связей между параметрами липидограммы и субклиническими проявлениями коронарного атеросклероза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Такая группа больных была выбрана в связи с выраженным провоспалительным и проатерогенным статусами этих пациентов. При этом тенденцию к более сильной связи с коронарным атеросклерозом имели липопротеины высокой, а не низкой плотности [74]. Эти данные также согласуются с результатами более раннего исследования, которое также не выявило прямых связей между параметрами липидограммы, гликемией и тяжестью коронарного атеросклероза у больных с острым коронарным синдромом [14]. Значимость рутинно определяемых параметров, характеризующих состояние липидного гомеостаза, в отношении тяжести атеросклеротического поражения КА показана не была; в то же время, другие биологические маркеры – окисленные липопротеины низкой плотности и факторы воспаления (цитокины, С-реактивный белок), в большей степени ассоциировались со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий [182].

В настоящем исследовании не выявлено предполагаемой патогенетической связи между маркерами дислипидемий и тяжестью коронарного атеросклероза, оцененного с помощью мультиспиральной компьютерной коронарной томографии-ангиографии. Причиной этого в том числе может быть активное использование статинов у пациентов с хроническими формами ИБС, что ассоциируется с эффектами стабилизации атеросклеротических бляшек за счет дополнительного депонирования внутрисосудистого кальция.

В этой связи следует отметить, что на фоне длительного использования статинов для терапии ИБС ожидать выявления каких-либо выраженных

патогенетических связей морфологических проявлений заболевания с биохимическими параметрами, характеризующими звенья патогенеза, не приходится. В этой связи представляет интерес использование дополнительных маркеров так называемого «остаточного» сердечно-сосудистого риска, которые также могут быть ассоциированы с морфологической картиной заболевания, включая коронарный кальциноз, и быть менее зависимыми от эффекта статинов. Речь идет о биологических маркерах метаболизма костной ткани (остеокальцин, остеопротегерин, катепсины) и почечной дисфункции (креатинин, эндотелин, липокалин), чья клиническая и прогностическая значимость обсуждается с учетом их участия в формировании сердечно-сосудистой, почечной и «костной» коморбидности [45, 101, 214].

В исследовании также не было получено прямых связей показателей углеводного гомеостаза (концентрации инсулина, глюкозы) с инструментальными маркерами тяжести коронарного атерокальциноза. В недавнем исследовании Halon D. и соавторов у пациентов с сахарным диабетом (более 600 обследуемых) не было получено прямой связи индекса коронарного кальция и исходными параметрами липидограммы и гликемии с последующими острыми коронарными синдромами. Такая связь была выявлена для других показателей, оцененных с помощью мультиспиральной компьютерной коронарной томографии-ангиографии: атеросклеротического сужения просвета коронарной артерии и преобладания низко-плотного компонента бляшки [204]

Таким образом, определение и оценка биологических маркеров нарушений липидного и углеводного обмена не отражают в полной мере патогенетические механизмы формирования и прогрессирования коронарного атеросклероза и кальциноза. Значимых связей между нарушениями липидного и углеводного обмена и признаками, характеризующими атерокальциноз, не выявлено (за исключением связи с липопротеинами высокой плотности).

Для дальнейшего понимания тонких патогенетических связей коронарного кальциноза с атеросклеротическим фенотипом пациента, вероятно, необходимы определение и оценка значимости информативных биохимических факторов,

отражающих нарушения минерального обмена костной ткани и состояния фосфорно-кальциевого гомеостаза.

3.3 Связь маркеров фосфорно-кальциевого обмена и показателей метаболизма костной ткани с тяжестью атерокальциноза у мужчин при ишемической болезни сердца

До настоящего времени патогенетические механизмы влияния нарушений фосфорно-кальциевого гомеостаза на формирование коронарного кальциноза остаются предметом дискуссий [45, 167, 214].

Имеющиеся экспериментальные и клинические данные об особенностях регуляции фосфорно-кальциевого обмена при атеросклерозе достаточно разнородны и носят противоречивый характер [83, 84, 136]

В этой связи еще одной задачей исследования было выявление связи маркеров фосфорно-кальциевого обмена с показателями, характеризующими атеросклеротическое и кальцинирующее поражения КА. Проведена оценка различий в концентрациях биологических маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови у пациентов с хронической ИБС и различной степенью поражения коронарных артерий: по количеству пораженных артерий, в зависимости от тяжести атеросклеротического поражения по шкале SYNTAX и в зависимости от количественных характеристик коронарного кальциноза, оцененного с помощью индекса CaScore.

В общей группе пациентов с ИБС медианы значений концентраций кальция и фосфора в сыворотке крови составляли 2,3 [2,10; 2,48] и 0,93 [0,82; 1,04] ммоль/л. Такой уровень находился в пределах референсных значений – (2,1-2,5 ммоль/л для кальция и 0,9-1,9 ммоль/л для фосфора) и не отличался от значений у условных доноров крови. Концентрация ионизированного кальция составляла 0,41 [0,37;0,91] ммоль/л, что было ниже референсной концентрации (1,16-1,32

нмоль/л). Это подтверждает гипотезу, высказанную рядом авторов, что атеросклероз – это «кальцийдефицитное» заболевание [245]. Еще одним объяснением кратно сниженных значений ионизированного кальция, выявленных у пациентов с ИБС, является возможное наличие дефицита витамина D при ИБС [10].

Концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ), который в физиологических условиях повышает концентрацию кальция в сыворотке при его дефиците, у пациентов с ИБС также находилась в пределах референсных значений здоровых добровольцев (31,97 [24,18; 51,81], референсные значения – 21-45 пг/мл). Не было выявлено различий между пациентами с ИБС и здоровыми лицами и по концентрации еще одного биологического маркера костного метаболизма – щелочной фосфатазы (88,0 [57,0; 200,0] Ед/л, референсные значения – 42-306 Ед/л). Медиана концентраций костного изофермента щелочной фосфатазы у пациентов с ИБС (20,96 [14,3; 28,68] Ед/л) также не отличалась от референсных (15-41,3 Ед/л). Аналогичные результаты были получены относительно других биологических маркеров метаболизма костной ткани – остеокальцина (17,85 [12,76; 26,78] нг/мл, референсные значения – 9,6-40 нг/мл), остеопонтинина (6,7 [4,48; 8,83] нг/мл, референсные значения – 2-32 нг/мл), остеопротегерина (97,41 [58,83; 174,37] пг/мл, референсные значения – 30-200 пг/мл) и кальцитонина (8,32 [6,97; 11,28] пг/мл, референсные значения – менее 30 пг/мл). Нормальная активность данных показателей может свидетельствовать о том, что процессы остеогенеза как у пациентов с ИБС, так и у здоровых добровольцев являются завершенными.

Медиана концентраций витамина D у пациентов в настоящем исследовании составила 23,38 (19,09-26,64) нмоль/л (референсные значения – 47,7-144 нмоль/л). Таким образом, у всех пациентов с ИБС в проведенном исследовании был выявлен дефицит витамина D (уровень витамина D <50 нмоль/л). Ранее сходные результаты (дефицит витамина D у 86 % пациентов с ИБС) были получены в исследовании белорусских авторов [58]. Это говорит о высокой частоте дефицита

D как в общей популяции, так и среди пациентов с ИБС, что, вероятно, связано с региональными особенностями низкой инсоляции [5].

При разделении пациентов на подгруппы в зависимости от количества пораженных атеросклерозом коронарных артерий не было выявлено различий в концентрациях изучаемых биомаркеров (таблица 13).

Таблица 13 – Концентрации биомаркеров метаболизма костной ткани в зависимости от количества пораженных коронарных артерий

Лабораторный маркер	Пораженные КА		P
	1-2 (n=42)	3 (n=69)	
Кальций, ммоль/л	2,28 (2,09; 2,51)	2,30 (2,10; 2,40)	0,98
Фосфор, ммоль/л	0,91 (0,81; 1,06)	0,97 (0,82; 1,04)	0,721
Ионизированный кальций, ммоль/л	0,39 (0,37; 0,89)	0,83 (0,37; 0,92)	0,187
ПТГ, пг/мл	29,59 (24,5; 35,87)	37,3 (23,88; 54,78)	0,12
Щелочная фосфатаза, Е/л	81,50 (57,0; 157,00)	108,0 (50,0; 215,0)	0,612
Костный изофермент щелочной фосфатазы (ВАР), Е/л	19,65 (13,5; 27,41)	21,25 (14,84; 29,31)	0,282
Кальцитонин, пг/мл	8,64 (7,26; 10,64)	8,14 (6,82; 12,57)	0,66
Остеокальцин, нг/мл	18,6 (15,2; 29,5)	17,4 (12,5; 26,3)	0,35
Остеопротегерин, пг/мл	99,36 (68,52; 175,74)	92,66 (54,82; 172,99)	0,654
Остеопонтин, нг/мл	6,21 (4,36; 8,97)	6,70 (4,54; 8,5)	0,874
Витамин D, нмоль/л	23,51 (17,74; 26,14)	23,38 (20,0; 27,11)	0,675

В то же время при разделении пациентов на подгруппы в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза у пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом по шкале SYNTAX были выявлены в 2,1 раза более высокие значения ионизированного кальция и в 1,97 раза более высокие значения

щелочной фосфатазы, чем в группе с меньшим поражением коронарного русла, что может свидетельствовать о вовлечении в процесс кальцификации коронарных артерий костной резорбции (таблица 14). При этом в обеих группах значения ионизированного кальция были ниже установленных нормативов для условно здоровых доноров крови.

Таблица 14 – Концентрации биомаркеров метаболизма костной ткани в зависимости от тяжести поражения коронарных артерий, оцененного по шкале SYNTAX score

Лабораторный маркер	Подгруппа с SYNTAX score		P
	≤ 21 балла (n=61)	≥ 22 балла (n=50)	
Кальций, ммоль/л	2,26 (2,08; 2,5)	2,30 (2,12; 2,46)	0,34
Фосфор, ммоль/л	0,96 (0,80; 1,06)	0,93 (0,82; 1,04)	0,809
Ионизированный кальций, ммоль/л	0,39 (0,36; 0,87)	0,36 (0,38; 0,92)	0,018
ПТГ, пг/мл	29,59 (23,88; 45)	34,07 (24,5; 55,4)	0,18
Щелочная фосфатаза, Е/л	70,0 (50,0; 186,0)	138,0 (60,0; 209,0)	0,024
Костный изофермент щелочной фосфатазы (ВАР), Е/л	21,31(13,98; 27,72)	20,31(14,23; 29,31)	0,965
Кальцитонин, пг/мл	8,09 (6,9; 10,0)	8,39 (6,99;12,7)	0,46
Остеокальцин, нг/мл	18,58 (14,8; 27,7)	16,67(11,99; 26,78)	0,35
Остеопротегерин, пг/мл	107,32 (68,96; 175,74)	86,71 (57,60;166,54)	0,311
Остеопонтин, нг/мл	5,14 (4,36; 8,26)	7,38 (4,54;8,97)	0,408
Витамин D, нмоль/л	23,33(18,38; 25,89)	23,55(20,67; 27,45)	0,668

Подтверждением этому являются результаты сравнительной оценки биологических маркеров костной ткани при разделении пациентов в зависимости от тяжести коронарного кальциноза.

В группе пациентов с тяжелым коронарным кальцинозом были значимо более высокие значения фосфора (в 1,1 раз) и щелочной фосфатазы (в 2,3 раза) (таблица 15).

Таблица 15 – Концентрации биомаркеров метаболизма костной ткани в зависимости от тяжести коронарного кальциноза, оцененного с помощью индекса CaScore

Лабораторный маркер	Индекс CaScore		P
	< 400 (n=47)	> 400 (n=64)	
Кальций, ммоль/л	2,34 (2,09; 2,5)	2,27 (2,10; 2,4)	0,54
Фосфор, ммоль/л	0,88 (0,80; 1,03)	0,97 (0,84; 1,08)	0,010
Ионизированный кальций, ммоль/л	0,39 (0,36; 0,93)	0,85 (0,38; 0,91)	0,140
ПТГ, пг/мл	30,06 (24,5; 43,2)	35,7 (24,2; 52,1)	0,27
Щелочная фосфатаза, Е/л	64,00 (48,0; 157,0)	147,0 (60,0; 209,0)	0,047
Костный изофермент щелочной фосфатазы (ВАР), Е/л	20,39 (13,41; 28,27)	20,96 (14,90; 28,68)	0,433
Кальцитонин, пг/мл	8,39 (6,99; 10,76)	8,3 (6,9; 12,3)	0,93
Остеокальцин, нг/мл	17,3 (12,5; 25,3)	18,88 (12,8; 28,7)	0,47
Остеопротегерин, пг/мл	116,93 (68,05; 219,36)	83,48 (55,18; 165,14)	0,152
Остеопонтин, нг/мл	5,20 (4,48; 8,48)	7,34 (4,51; 8,95)	0,362
Витамин D, нмоль/л	24,62 (20,62; 27,51)	22,99 (18,99; 26,14)	0,438

Обращает на себя внимание отсутствие значимых различий между группами с разной степенью тяжести коронарного атеросклероза и кальциноза по концентрации витамина D, несмотря на общий дефицит этого фактора в обследованной группе. Это может свидетельствовать в целом об участии витамина D в атерогенезе на ранних стадиях за счет провоспалительных и

васоспастических эффектов дефицита этого гормона [61, 230]. Однако при дальнейшем прогрессировании атеросклероза и развитии коронарной кальцификации, дефицит витамина D, вероятно, играет уже менее значимую роль, хотя ряд авторов описывают связь его низких значений с сердечно-сосудистой смертностью [85]

У пациентов с тяжелым коронарным кальцинозом концентрация щелочной фосфатазы в 2,3 раза превышала таковую у больных с ИБС, но с менее тяжелым кальцинозом КА, что может подтверждать участие данного биомаркера костного метаболизма в формировании коронарных кальцинатов. С другой стороны, значимых отличий между подгруппами пациентов с ИБС и различной тяжестью коронарного кальциноза по концентрации костного изофермента щелочной фосфатазы выявлено не было (рисунок 5). У пациентов с проявлениями тяжелого коронарного кальциноза определена тенденция к большей концентрации в сыворотке крови ионизированного кальция и фосфора по сравнению с больными ИБС с меньшей тяжестью кальциноза (таблица 15).

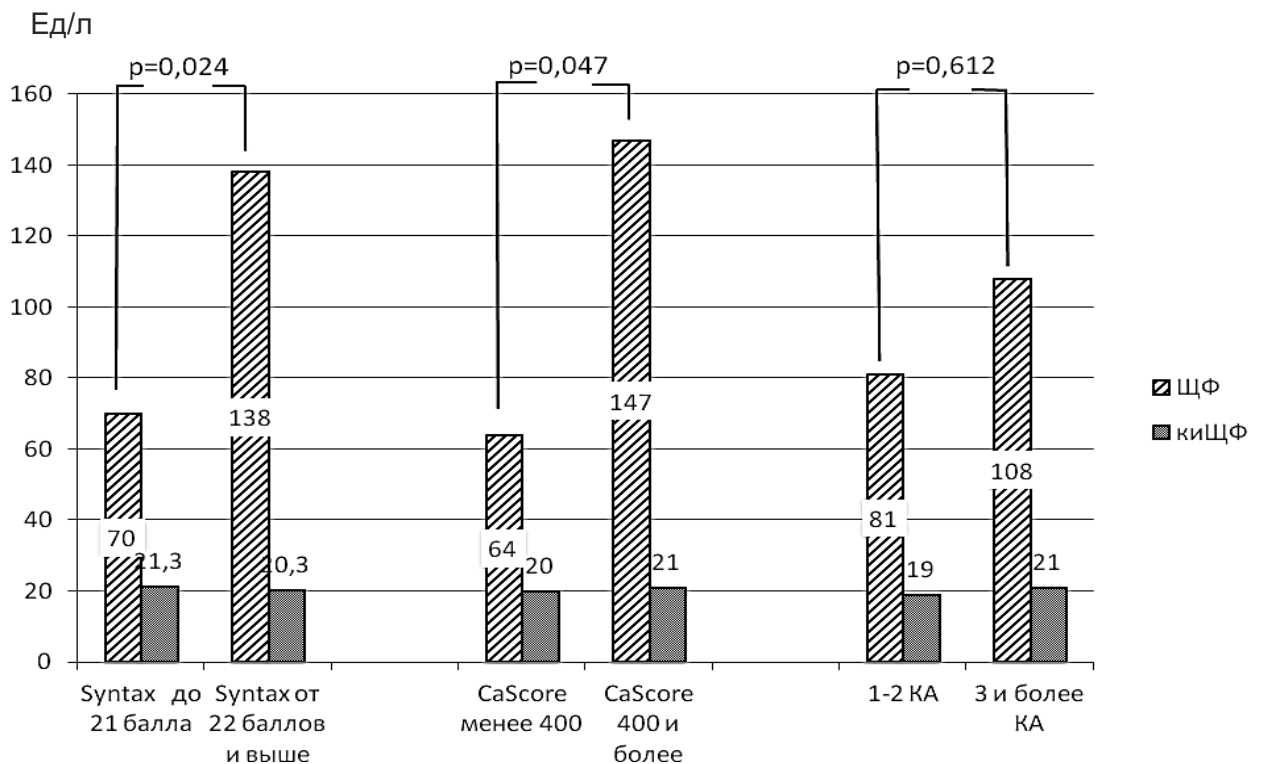


Рисунок 5 – Концентрации щелочной фосфатазы и его костного изофермента у пациентов с ИБС в зависимости от тяжести коронарного атерокальциноза

Ранее было установлено, что высокие значения кальция и фосфора могут ассоциироваться с более тяжелым, прогрессирующим течением атеросклероза в общей популяции [216], с большей частотой развития атеротромбоза при уже имеющемся сердечно-сосудистом заболевании [215], а также при наличии хронической болезни почек (ХБП), когда тяжелые нарушения минерального обмена приводят сначала к выраженному снижению функции выделения, а затем к быстро прогрессирующему мультифокальному атеросклерозу [80].

Известно, что пациенты с ХБП имеют больший риск развития сердечно-сосудистых событий (инфарктов и инсультов), а также большую тяжесть коронарного атерокальциноза [113, 141].

Установлено, что гиперфосфатемия связана с экспрессией остеогенных протеинов в гладкомышечных клетках артериол и отложением везикул, содержащих соли кальция и фосфора, в меди артериол, что и приводит к появлению центров сосудистой минерализации экстрацеллюлярного матрикса с последующим появлением нерастворимых кальцинатов внутри артериальной стенки [73].

В настоящем исследовании также выявлены прямые корреляционные связи между концентрацией ионизированного кальция в крови и количеством пораженных атеросклерозом коронарных артерий ($r=0,58$; $p=0,01$), а также между концентрацией фосфора и выраженностью коронарного кальциноза ($r=0,28$; $p=0,02$), что подтверждает гипотезу об участии субклинического минерального дисбаланса кальций-фосфорного обмена в формировании и прогрессировании коронарного атерокальциноза.

В настоящем исследовании не было выявлено значимых различий концентраций остеопонтинина при разделении пациентов в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза и кальциноза. Однако в подгруппе пациентов с тяжелыми проявлениями атерокальциноза выявлена тенденция к более высоким значениям этого биологического маркера костного метаболизма (рисунок 6). С другой стороны, для остеопротегерина выявлена тенденция к более низким концентрациям в подгруппе тяжелого атерокальциноза (рисунок 7).

Значимость остеопротегерина для оценки клинической и прогностической тяжести пациентов с ИБС в последние годы активно обсуждается. В экспериментальных работах показано участие остеопротегерина в качестве активатора сосудистой кальцификации [195]. Другие авторы, наоборот, отводят остеопротегерину роль протектора в развитии медиальной сосудистой кальцификации, биомаркер, устраняющего эндотелиальную дисфункцию и антиатерогенного соединения [225].

В клинических исследованиях остеопротегерин также показал противоречивые эффекты. Так, имеются результаты исследований, показывающие, что высокий уровень остеопротегерина в крови ассоциируется с тяжелым коронарным атеросклерозом [226] и высокой скоростью пульсовой волны, что говорит о его связи с жесткостью сосудистой стенки [78].

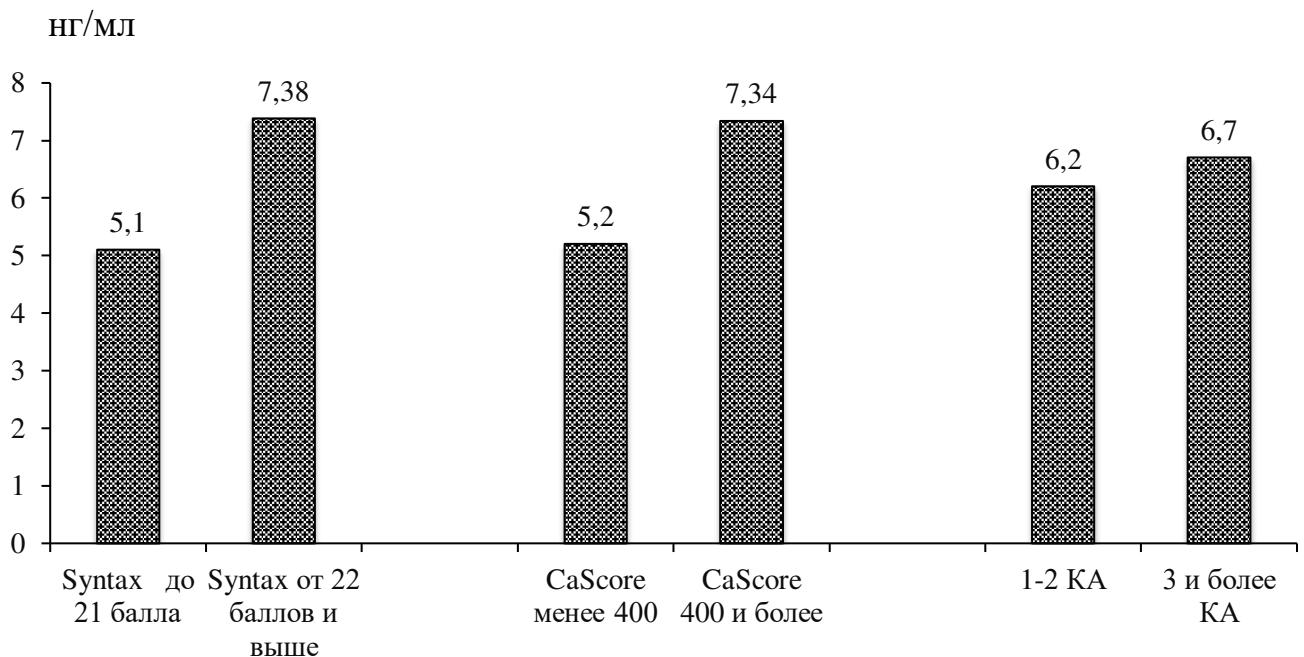


Рисунок 6 – Концентрации остеопонтин у больных с ИБС в зависимости от тяжести коронарного атерокальциноза ($p > 0,05$)

В настоящем исследовании значимых различий этого биомаркера между подгруппами пациентов с разной тяжестью коронарного атерокальциноза не выявлено, однако определенные в исследовании тенденции позволяют

рекомендовать дальнейшее изучение этого биологического маркера у пациентов с ИБС на выборках большего количества пациентов.

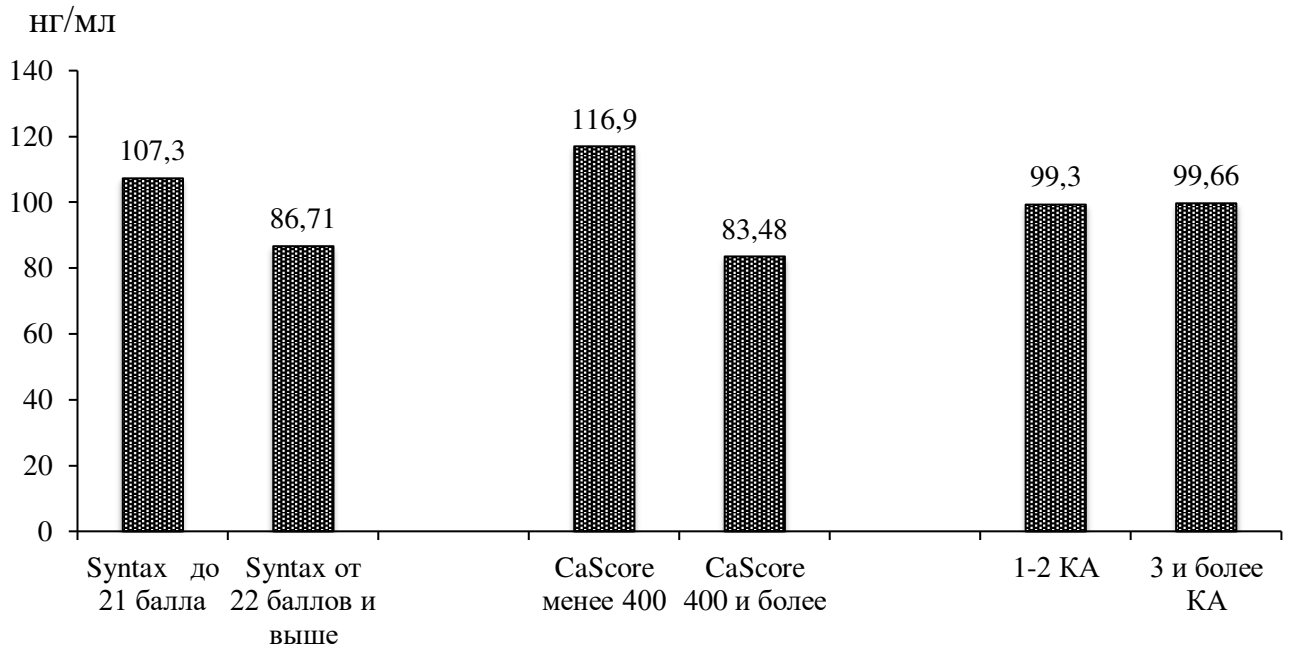


Рисунок 7 – Концентрации остеопротегерина у больных с ИБС в зависимости от тяжести коронарного атерокальциноза ($p > 0,05$)

Таким образом, на примере пациентов со стабильными формами ИБС выявлена связь нарушений фосфорно-кальциевого гомеостаза и минерального обмена костной ткани с формированием атеросклеротического и кальцинирующего поражения коронарных артерий. С тяжестью коронарного атеросклероза ассоциируется повышение концентрации ионизированного кальция крови, а с тяжестью коронарного кальциноза – повышение концентраций фосфора. Повышенные концентрации щелочной фосфатазы ассоциируются как с распространенным коронарным атеросклерозом, так и с тяжелым кальцинозом коронарных артерий.

ЩФ отражает высокую активность остеобластов; считается, что по ее активности можно судить об активности минерализации костной ткани [177]. ЩФ может инактивировать ингибиторы сосудистой кальцификации и гидролизировать фосфорные эфиры с образованием свободных фосфатов, которые необходимы для минерализации нормальной костной ткани.

По всей видимости, аналогичными механизмами ЩФ может оказывать влияние на образование очагов эктопической кальцификации в аорте и коронарных артериях [89]. Тем не менее, более специфичный для костной ткани и для процессов остеопении костный изофермент щелочной фосфатазы в настоящей работе не показал своей значимости в оценке прогрессирования остеокардиального континуума.

Таким образом, при ИБС выявлен дефицит витамина D и низкие значения ионизированного кальция (в 3 раза ниже нормативных значений) у всех обследованных пациентов мужского пола. Это можно расценить, вероятно, в качестве проявления предсуществующего субклинического состояния, приводящего впоследствии к развитию как остеопенического синдрома, так и коронарного кальциноза. Определена связь некоторых биологических маркеров фосфорно-кальциевого и минерального обмена костной ткани с тяжестью коронарного атеросклероза и кальциноза (повышенные концентрации ионизированного кальция, фосфора, ЩФ). При этом большая тяжесть атеросклероза коронарных артерий связана с повышением концентрации в крови ионизированного кальция по сравнению со значениями в общей группе, а также маркера костной деструкции и сосудистой кальцификации – ЩФ. В то же время тяжелый коронарный кальциноз ассоциирован с повышением концентрации фосфора и ЩФ.

3.4 Показатели коронарного атерокальциноза, липидно-углеводного и костного метаболизмов в зависимости от наличия и тяжести мультифокального атеросклероза

По определению Л.С. Барбараша и соавторов [32], и по данным других авторов, наличие у больного атеросклеротического поражения двух и более магистральных артериальных бассейнов определяется термином «мультифокальный атеросклероз». Распространенность этого феномена при ИБС в разных исследованиях значительно варьирует в зависимости от возраста обследуемых и учетных критериев постановки диагноза от 12 до 90 % [33, 77, 244].

Известно, что максимальная частота мультифокального атеросклероза встречается у пациентов с ИБС в возрасте от 70 лет и старше, что объясняет значительные сложности в ведении этой группы пациентов, в том числе с позиции реваскуляризации миокарда [50]. Несомненным является факт того, что мультифокальный атеросклероз связан с более высоким сердечно-сосудистым риском и относительно неблагоприятным отдаленным прогнозом этих больных [53]

Более половины пациентов (56, 50,5 %), включенных в исследование, имели, кроме установленного факта атеросклеротического поражения коронарного бассейна, поражение еще одного магистрального некоронарного бассейна – каротидного (сонных артерий), при этом часть из них (20, 18 %) имела гемодинамически значимый (сужение > 50 % просвета сосуда) стеноз. При этом значимых отличий в возрасте этих пациентов, а также тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий и коронарного кальциноза выявлено не было (таблица 16). Тем не менее, тенденции к более старшему возрасту и большей тяжести атерокальциноза у пациентов с гемодинамически значимым некоронарным атеросклерозом выявлялись, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [11].

Таблица 16 – Сравнение пациентов с гемодинамически значимым поражением сонных артерий в отношении возраста, тяжести коронарного атеросклероза и кальциноза

Критерий	Стенозы сонных артерий		P
	Нет стенозов или стенозы до 50 % (n=91)	> 50 % (n=20)	
Возраст, лет	59 (55; 65)	61 (57; 67,5)	0,36
Балл по шкале SYNTAX	23 (16; 29)	25 (16,25; 37,75)	0,19
Индекс CaScore	519,5 (144; 1016)	617 (323; 1031)	0,23

Далее был проведен сравнительный анализ биологических маркеров липидного и углеводного обменов, а также метаболизма костной ткани в отношении различий в зависимости от тяжести проявлений мультифокального атеросклероза. Определено отсутствие значимых различий у пациентов в зависимости от тяжести некоронарного атеросклероза (таблица 17), однако у больных с гемодинамически значимым стенозом сонных артерий выявлялись более низкие значения холестерина ЛПВП (таблица 18).

Эти результаты могут согласоваться с данными недавно проведенного исследования, в котором было показано, что значения липопротеинов высокой плотности имеют большее прогностическое значение для оценки вероятности развития сердечно-сосудистых событий и прогрессирования коронарной кальцификации в течение 4 лет наблюдения в общей популяции, чем значения ОХ и ЛПНП [133].

Таблица 17 – Сравнительные значения показателей метаболизма костной ткани в зависимости от тяжести мультифокального атеросклероза, Me (LQ; UQ)

Показатель метаболизма костной ткани	Стенозы сонных артерий			P
	Нет стенозов, (n=53)	до 50 %, (n=38)	> 50 % (n=20)	
Кальций, ммоль/л	2,24 (2,09; 2,40)	2,33 (2,1; 2,49)	2,30 (2,24; 2,61)	0,15
Фосфор, ммоль/л	0,89 (0,77; 1,05)	1,00 (0,86; 1,06)	0,98 (0,85; 1,04)	0,13
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,40 (0,36; 0,90)	0,41 (0,38; 0,94)	0,46 (0,40; 0,92)	0,21
ПТГ, пг/мл	30,85 (23,0; 59,0)	34,40 (24,9; 54,8)	32,62 (26,17; 43,42)	0,71
Щелочная фосфатаза, Е/л	88 (50; 218)	89(50; 162)	90 (61; 188)	0,72
ВАР, Е/л	21,36 (14,27; 28,87)	20,05 (14,31; 27,41)	20,33 (13,56; 30,84)	0,75
Остеокальцин, нг/мл	18,29 (13,05; 29,32)	15,43 (10,75; 26,28)	18,87 (16,11; 26,06)	0,32
Кальцитонин, пг/мл	8,38 (7,12; 10,35)	7,83 (6,76; 11,25)	8,41 (6,97; 15,92)	0,43
Остеопонтин, нг/мл	6,71 (4,36; 8,98)	6,89 (4,48; 8,82)	6,39 (4,66; 8,1)	0,96
Остеопротегерин, пг/мл	86,23 (53,16; 172,99)	100,34 (68,52; 180,30)	101,31 (55,54; 172,99)	0,76
Витамин D, нмоль/л	23,44 (19,17; 26,17)	23,81 (19,01; 27,11)	23,27 (19,75; 26,85)	0,95

Таблица 18 – Сравнительные значения показателей липидного и углеводного метаболизма в зависимости от тяжести некоронарного атеросклероза, Me (LQ; UQ)

Показатель	Стенозы сонных артерий			P
	Нет стенозов (n=55)	до 50 %, (n=36)	> 50 % (n=20)	
ОХ, ммоль/л	4,7 (4,1; 5,5)	5,03 (4,3; 5,7)	4,6 (4,2; 6)	0,64
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,60 (1,96; 3,21)	2,91 (2,4; 3,65)	2,93 (2,45; 3,10)	0,22
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,02 (0,87; 1,24)	1,17 (1,1; 1,31)	0,89 (0,76; 0,98)	0,0009
ИА, ммоль/л	3,7 (2,65; 4,75)	3,52 (2,5; 4,4)	4 (3,6; 6)	0,13
ТГ, ммоль/л	1,73 (1,40; 2,33)	1,78 (1,24;2,06)	1,56 (1,39; 1,90)	0,83
Инсулин, нг/мл	1,93 (1,03-4,61)	2,65 (0,86-6,07)	3,72 (2,41; 5,84)	0,427
Глюкоза, ммоль/л	5,9 (5,4; 6,9)	5,9 (5,7; 6,3)	5,9 (5,3; 6,1)	0,679

Выявлена тенденция к увеличению концентрации инсулина у пациентов по мере утяжеления стенозов сонных артерий, что может свидетельствовать в пользу участия гиперинсулинемии (как составной части синдрома инсулинорезистентности) в атерогенезе при мультифокальном атеросклерозе. Таким образом, провоспалительный, проатерогенный и, вероятно, остеопенический эффекты метаболического синдрома не вызывает сомнений [57].

По результатам настоящего исследования выявлено, что более половины обследованных пациентов с ИБС имеют системные проявления атеросклероза в виде некоронарных стенозов (каротидный бассейн), при этом у части из них детектируется гемодинамически значимый стеноз. Именно эта группа пациентов характеризуется тенденцией к большей тяжести коронарного атерокальциноза и значительно меньшими концентрациями липопротеинов высокой плотности, которые

ранее были идентифицированы в качестве одного из факторов, ассоциирующихся с тяжестью коронарной кальцификации и развития сердечно-сосудистых событий. При этом не выявлено значимых различий в концентрации метаболитов костной ткани в зависимости от тяжести мультифокального атеросклероза.

3.5 Связь остеопенического синдрома с показателями коронарного атеросклероза, кальциноза и нарушениями метаболизма костной ткани у мужчин при ишемической болезни сердца

Проблема остеопороза имеет высокое медицинское и биологическое значение. Клинические проявления нарушений минеральной плотности костной ткани продолжительное время связывали преимущественно с женским полом в силу его постменопаузального характера, а также с пожилым и старческим возрастом [4, 23]

Однако остеопороз и его осложнения у пациентов мужского пола молодого возраста часто сопровождают развитие сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, андрогенного дефицита [3] и характеризуются высокой клинической значимостью у этих пациентов. Предполагается, что от остеопенического синдрома страдают около 20 % мужчин молодого возраста [2], причем его распространенность будет только увеличиваться в связи с повышением продолжительности жизни [27, 37, 118].

В настоящее время остеопороз связывают не только с повышением риска патологических переломов, но и с позиции связи с факторами формирования и прогрессирования атеросклероза [26, 40].

Речь прежде всего идет о факторах субклинического воспаления (цитокины) и о маркерах метаболизма костной ткани, которые принимают участие как в атерогенезе, так и в резорбции костной ткани.

В одном из исследований было показано, что общим маркером для атеросклероза артерий нижних конечностей и снижения минеральной плотности

костной ткани является костный изофермент щелочной фосфатазы [173]. Установлено, что уровни катепсина К могут ассоциироваться как с тяжестью остеопенического синдрома, так и с проявлениями коронарного атерокальциноза [119]. Тем не менее, общие патогенетические механизмы формирования остеопенического синдрома и атерокальциноза остаются предметом дискуссий.

В представленной части настоящего исследования была оценена распространенность остеопенического синдрома у пациентов с ИБС, которые формально не относятся к группам риска развития этого патологического состояния. По данным денситометрии бедренной кости более чем у половины [58 (52 %) больных ИБС мужского пола был выявлен остеопенический синдром, у 32 (29 %) пациентов – остеопороз] (рисунок 8).

Обращает на себя внимание, что у большинства пациентов с ИБС мужского пола были выявлены признаки нарушения минеральной плотности костной ткани. Эти результаты схожи с результатами исследования Раскиной Т. А. и Малюты Е. Б., где признаки нарушений плотности костной ткани были выявлены более чем у 75 % пациентов с коронарным атеросклерозом [6], что может свидетельствовать о наличии остеокардиального континуума.

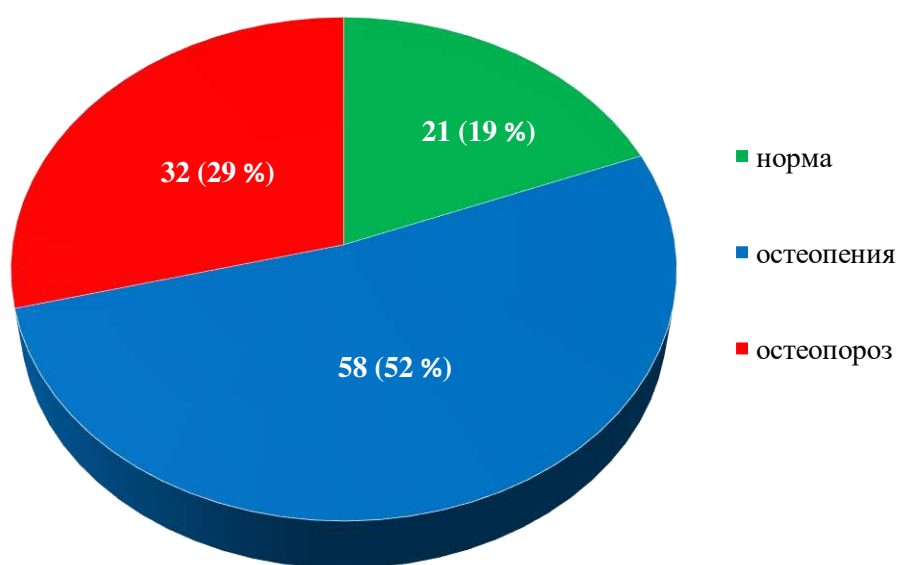


Рисунок 8 – Частота выявления остеопенического синдрома/osteoporosis у пациентов с ИБС мужского пола

Полученные результаты, однако, не согласуются с данными другого исследования Farhat G. и соавторов [250], которые установили, что в когорте обследуемых сходного возраста распространенность остеопенического синдрома составила не более 30 %. В этом же исследовании была выявлена связь низкой минеральной плотности костной ткани с признаками органного кальциноза – кальцификацией аорты, но не коронарных артерий. В то же время нужно отметить, что в этом исследовании принимали участие женщины без установленного диагноза ИБС. В целом выполненные работы по оценке феномена нарушений минеральной плотности костной ткани показывают двукратно большую распространенность нарушений минеральной плотности костной ткани у обследованных обоего пола с наличием сердечно-сосудистого заболевания в возрасте старше 50 лет (до 65,2 %), чем у пациентов без ССЗ [34].

Далее был проведен корреляционный анализ показателей тяжести коронарного атеросклероза (SYNTAX), коронарного кальциноза (CaScore) и результатов денситометрии (Т-критерий для бедренной кости и позвоночника). Результаты представлены на рисунке 9.

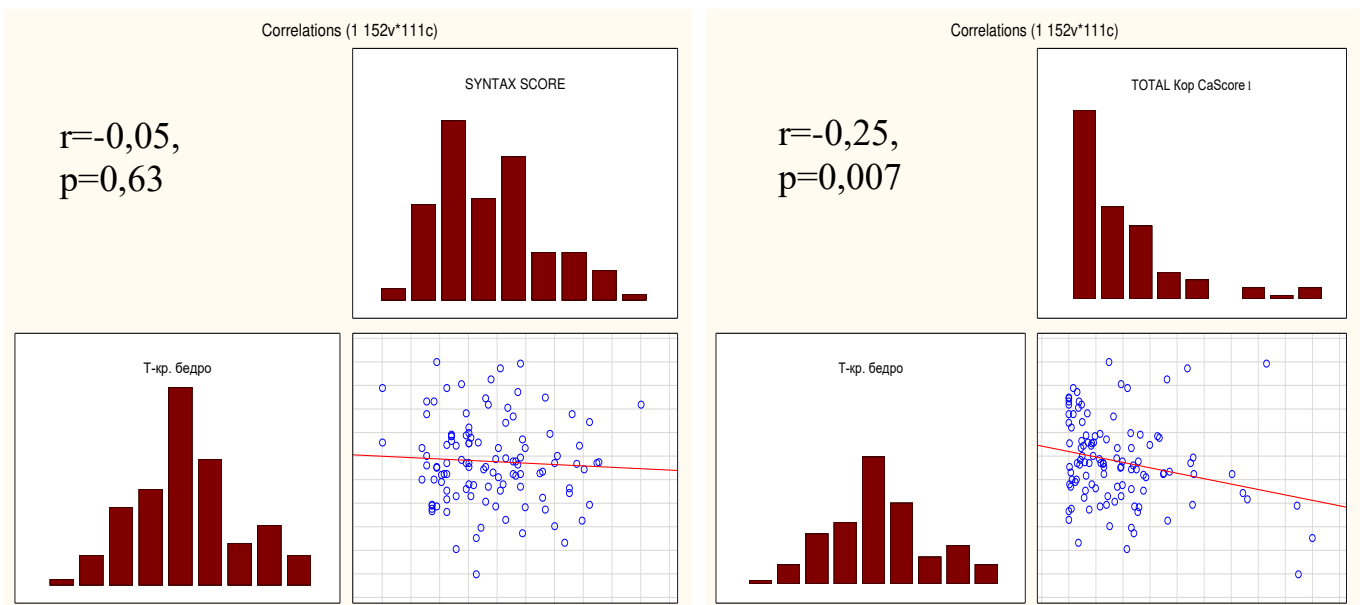


Рисунок 9 – Результаты корреляционного анализа связи тяжести коронарного атеросклероза и кальциноза с рентгенологическими показателями минеральной плотности костной ткани

Выявлена значимая обратная корреляционная связь между значениями индекса тяжести коронарной кальцификации CaScore и минеральной плотностью костной ткани. Это может свидетельствовать о наличии общих патогенетических механизмов формирования коронарного кальциноза и остеопенического синдрома. При этом значимой связи рентгенологических показателей минеральной плотности костной ткани с тяжестью коронарного атеросклероза не выявлено.

В подтверждение этих результатов была проведена оценка выявления тяжелых форм атеросклероза и кальциноза при увеличении тяжести нарушений минеральной плотности костной ткани. Так, выявлено увеличение частоты тяжелого коронарного кальциноза с нарастанием тяжести проявлений остеопенического синдрома (таблица 19). Для тяжелых форм атеросклероза такой зависимости выявлено не было.

Таблица 19 – Частота выявления тяжелого коронарного атеросклероза и кальциноза в зависимости от наличия остеопороза ($SD \leq -2,5$ по бедру), остеопении (SD от -1 до $-2,5$ по бедру) или отсутствия минеральной плотности костной ткани ($SD > -1$ по бедру), n (%)

Факторы риска	Нет снижения плотности n=21	Остеопения n=58	Остеопороз n=32	P
CaScore >400	7 (33,3)	34 (58,6)	23 (71,9)	$\chi^2=7,76$ p=0,02
SYNTAX score >21 балла	10 (47,6)	26(44,8)	14 (43,8)	$\chi^2=0,08$ p=0,96
Многососудистое поражение КА	11 (52,4)	34 (58,6)	24 (75,0)	$\chi^2=3,4$ p=0,18

Далее была оценена возможная связь изученных биологических маркеров метаболизма костной ткани с тяжестью нарушений минеральной плотности костной ткани. Результаты представлены в таблице 20.

Обращает на себя внимание отсутствие значимых различий концентраций биологических маркеров костного метаболизма, включая концентрацию витамина

D, и инструментальных критериев нарушений минеральной плотности костной ткани. Вероятно, имеются и требуют дальнейшего изучения более тонкие механизмы поддержания гомеостаза костной ткани и их биомаркеры.

Таблица 20 – Уровни биомаркёров метаболизма костной ткани в зависимости от наличия остеопороза ($SD \leq -2,5$ по бедру), остеопении (SD от -1 до $-2,5$ по бедру) или отсутствия нарушений МПК ($SD > -1$ по бедру), Me (LQ; UQ)

Биомаркёры	Нет снижения МПК n=21	Остеопения n=58	Остеопороз n=32	P
Кальций, ммоль/л	2,35 (2,08; 2,50)	2,24 (2,1; 2,40)	2,31 (2,23; 2,60)	0,09
Фосфор, ммоль/л	0,99 (0,82; 1,1)	0,91 (0,81; 1,04)	0,99 (0,86; 1,09)	0,36
Ионизированный кальций, ммоль/л	0,43 (0,37; 0,97)	0,43 (0,39; 1,0)	0,42 (0,39; 0,95)	0,63
ПТГ, пг/мл	35,87 (26,93; 46,91)	31,21 (21,81; 56,50)	31,81 (25,39; 43,69)	0,83
Щелочная фосфатаза, Е/л	90 (60,0; 174,0)	79,5 (49,0; 219,0)	96,0 (60,0; 157,0)	0,57
Костный изофермент щелочной фосфатазы (ВАР), Е/л	16,41 (13,35; 21,83)	21,01 (14,43; 29,05)	22,49 (14,34; 32,41)	0,12
Кальцитонин, пг/мл	9,43 (7,77; 11,27)	8,39 (6,99; 12,43)	7,83 (6,63; 11,43)	0,33
Остеокальцин, нг/мл	14,84 (10,75; 18,53)	18,34 (14,44; 25,23)	21,56 (14,54; 32,16)	0,054
Остеопротегерин, пг/мл	70,4 (61,54; 100,34)	111,05 (59,5; 183,01)	104,43 (62,76; 156,56)	0,58
Остеопонтин, нг/мл	6,7 (4,84; 8,50)	5,17 (4,36; 8,98)	6,45 (4,45; 8,75)	0,76
Витамин D, нмоль/л	23,08 (20,72; 25,89)	24,02 (19,9; 27,25)	22,57 (13,68; 26,14)	0,66

К таковым относят систему остеопротегерин/RANK/RANKL [197]. Эта система активирует провоспалительные факторы (цитокины, факторы роста и адгезии), которые обладают проатерогенным действием и активируют процессы резорбции костной ткани [225]. В целом большинство исследователей сходятся во мнении, что основные патогенетические механизмы предполагаемых связей между нарушениями костного метаболизма, внекостной кальцификацией и клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний еще недостаточно изучены.

В проведенном исследовании выявлена тенденция к увеличению значений концентрации остеокальцина при нарастании тяжести остеопенического синдрома ($p = 0,054$). Известно, что остеокальцин (маркер активности остеобластов) повышается при возрастном снижении минеральной плотности костной ткани и активации процессов остеопороза. Этот белок также обсуждается в качестве общего патогенетического фактора, связывающего проявления остеопенического синдрома и атерокальциноза посредством влияния на параметры липидного и углеводного обменов и функцию эндотелия, однако его роль (протекторная/повреждающая) и конкретные патофизиологические механизмы реализации его эффектов до сих пор остаются дискуссионными [207]. Подтверждением возможного участия остеокальцина в формировании остеопенического синдрома явились результаты корреляционного анализа связи его концентраций с рентгенологическими показателями нарушений минеральной плотности костной ткани. Была выявлена значимая обратная связь ($r = -0,23$, $p = 0,017$) между концентрацией остеокальцина и рентгенологическими показателями минеральной плотности костной ткани (рисунок 10).

Таким образом, определена высокая (81 %) распространенность нарушений минеральной плотности костной ткани (osteopенический синдром) у пациентов с ИБС. Выявлена связь коронарного кальциноза с рентгенологическими показателями тяжести остеопенического синдрома. Возможным медиатором указанных патологических процессов может рассматриваться остеокальцин, высокие значения ассоциируются с большей тяжестью остеопороза.

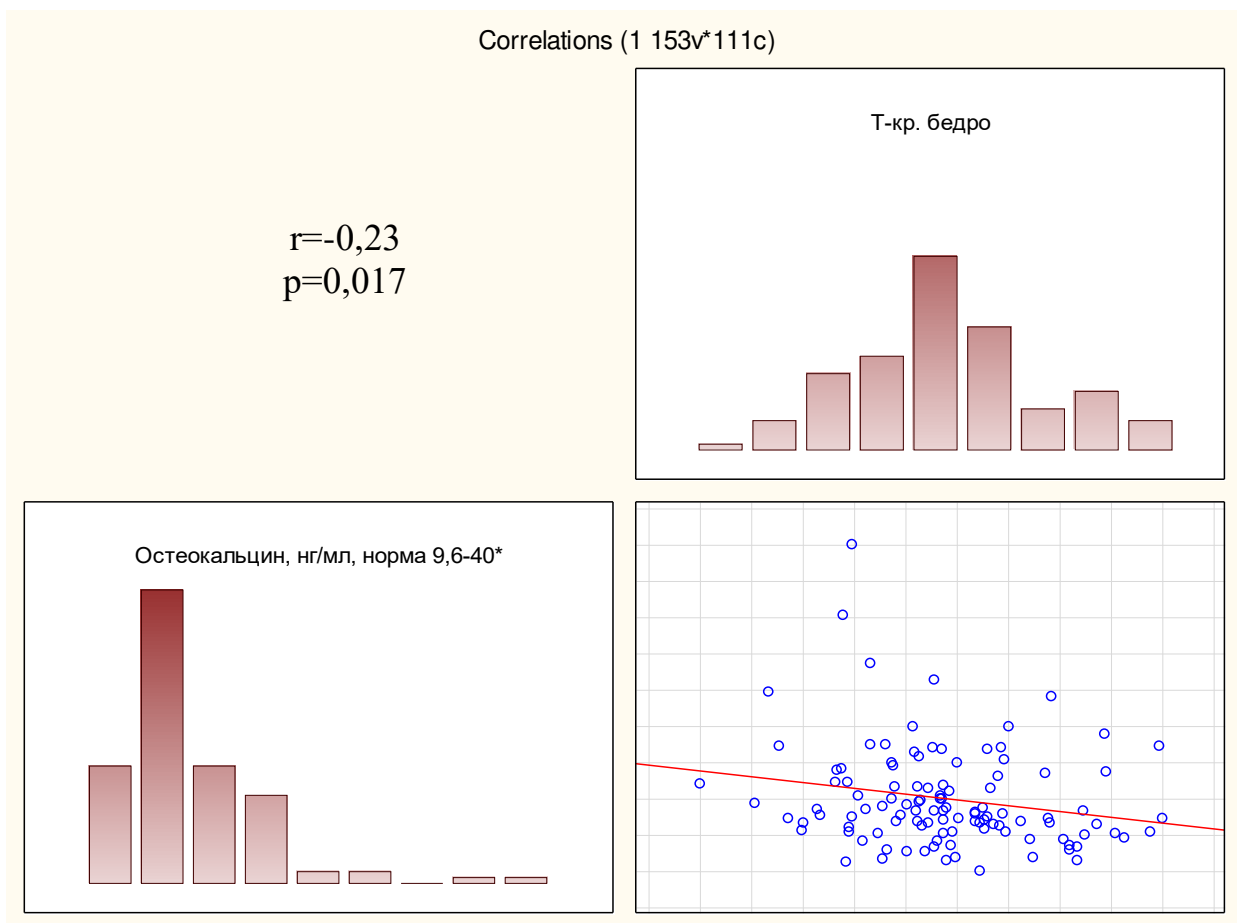


Рисунок 10 – Корреляционный анализ связи остеокальцина с рентгенологическими показателями нарушений минеральной плотности костной ткани

3.6 Связь показателей андрогенного статуса с коронарным кальцинозом и маркерами метаболизма костной ткани у мужчин при ишемической болезни сердца

Андрогенный дефицит – это функциональная недостаточность яичек, сопровождающаяся лабораторными проявлениями в виде снижения уровня тестостерона в крови независимо от развития и размеров яичек и характерными клиническими проявлениями [161]. Данный термин чаще используется для обозначения всех нарушений синтеза, метаболизма и биологических эффектов тестостерона, а не только для снижения его синтеза в яичках [253].

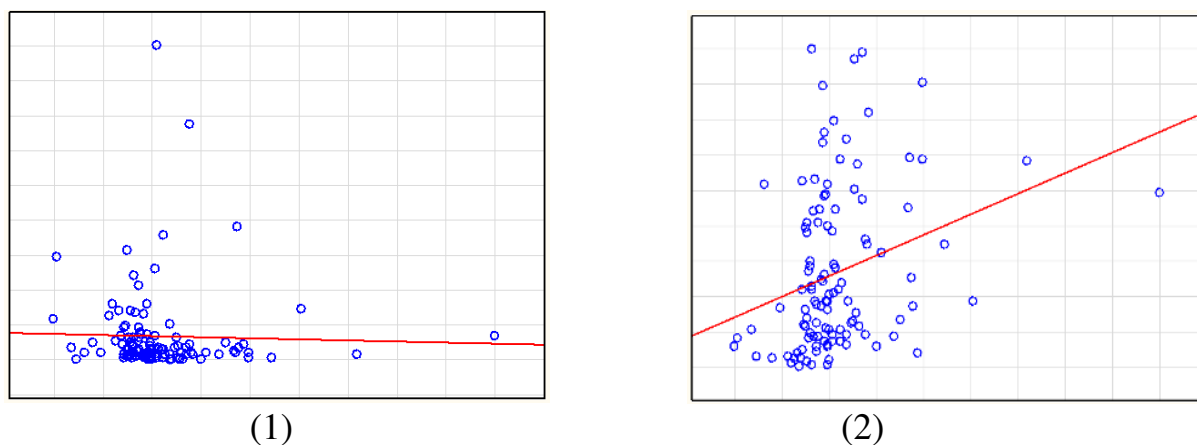
Связь данной патологии с развитием остеопенического синдрома многогранна и может объясняться следующими факторами:

- 1) непосредственным снижением стимуляции андрогенных рецепторов;
- 2) уменьшением абсорбции кальция в кишечнике из-за низкого уровня витамина D, что является общим признаком остеопороза и андрогенного дефицита;
- 3) низкой концентрацией лютеинизирующего гормона, что приводит к снижению активности остеобластов [16].

В ранее проведенных исследованиях также отмечалась связь низких концентраций тестостерона (<12 нмоль/л) и высоких показателей эстрадиола ($\geq 0,194$ нмоль/л) с более высокими значениями индекса коронарного кальция по шкале CaScore [52]

В выполненном исследовании было установлено, что концентрация общего тестостерона у пациентов с ИБС составила 5,03 (4,54; 5,52) нг/мл (референсные значения – 3-12 нг/мл. При этом андрогенный дефицит (концентрация тестостерона <3 нг/мл) регистрировался только у 9 (8,1 %) пациентов. Концентрация эстрадиола составила 43,93 (36,96; 50,90) пг/мл (референсные значения – менее 100 пг/мл.

Корреляционный анализ концентрации общего тестостерона с уровнем минеральной плотности проксимального отдела бедренной кости, с баллами тяжести коронарного атеросклероза (SYNTAX) и с индексом кальциноза коронарных артерий (CaScore) не показал каких-либо достоверных данных. При анализе ранее описанных биохимических маркеров установлена корреляционная связь между уровнями общего тестостерона с одной стороны и инсулином ($r = -0,20$; $p=0,047$) и ПТГ ($r = 0,34$; $p=0,0002$) - с другой (рисунок 11).



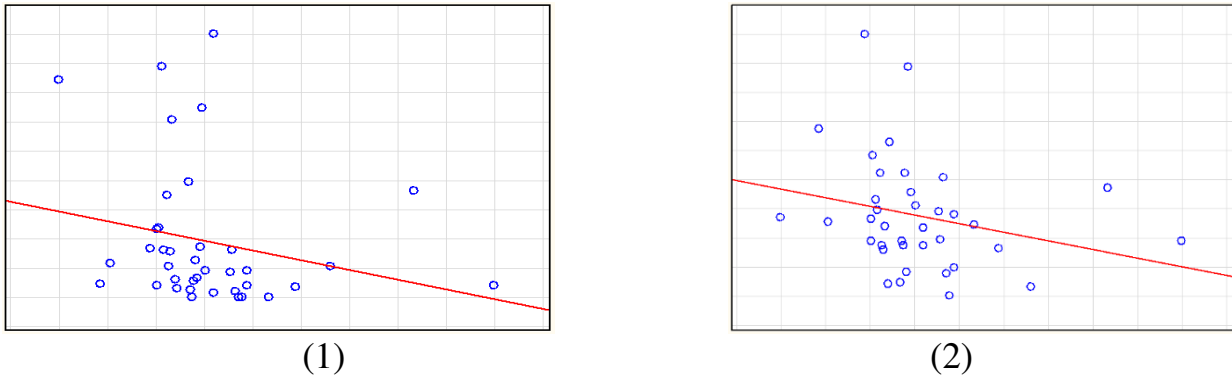
1 – инсулин

2 – паратиреоидный гормон

Рисунок 11 – Связь уровня тестостерона с инсулином и паратиреоидным гормоном

В отношении ПТГ это означает, что при уменьшении концентрации общего тестостерона уменьшается и концентрация ПТГ у пациентов с ИБС при наличии андрогенного дефицита. Таким образом, при низких значениях общего тестостерона можно говорить о формировании субклинического гипопаратиреоза. ПТГ совместно с кальцитонином и витамином D участвует в регуляции фосфорно-кальциевого обмена. Его недостаток вызывает снижение в крови уровня кальция и повышенное содержание фосфора. Гипокальциемия и гиперфосфатемия способствуют отложению солей кальция во внутренних органах, включая кальцификацию коронарных артерий. Таким образом, опосредованно андрогенный дефицит может оказывать опосредованное влияние на формирование коронарного кальциноза и является проатерогенным фактором.

С целью исключения влияния дополнительных клинических факторов тяжести и уточнения патофизиологической связи была сформирована группа пациентов моложе 60 лет и не имеющих ни ожирения (ИМТ <30 кг/м²), ни сахарного диабета (СД) 2 типа. Таким образом, во вновь сформированной группе (n = 38) сила корреляционных связей общего тестостерона с инсулином возросла и выявлена еще одна значимая связь этого гормона с триглицеридами: $r = -0,38$ ($p = 0,017$) и $r = -0,33$ ($p = 0,046$) (рисунок 12).



1 – инсулин
2 – тиреоидный гормон

Рисунок 12 – Связь уровня тестостерона с инсулином и ТГ у мужчин с ИБС моложе 60 лет без ожирения и сахарного диабета

При этом в данной подгруппе не выявлено какой-либо связи с другими исследуемыми показателями, а связь с ПТГ стала недостоверной ($p = 0,29$). Однако при частном корреляционном анализе с последовательным введением поправок на возраст, ИМТ и сахарный диабет достоверная связь общего тестостерона с ПТГ сохранилась: коэффициент корреляции (r) составил от 0,30 до 0,29 при $p = 0,002$.

Линейный регрессионный анализ с первичным введением всех ранее перечисленных лабораторно-инструментальных показателей установил связь общего тестостерона только с ПТГ. Вариант данного анализа с применением пошагового отбора приведен в таблице 21.

Таблица 21 – Переменные в уравнении линейной регрессии с пошаговым отбором факторов, ассоциированных с уровнем общего тестостерона у больных ИБС

Переменные	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	Р	95 % ДИ для В	
	В	Стд. ошибка			Нижняя	Верхняя
Константа	3,513	0,562		0,000	2,399	4,626
ПТГ, пг/мл	0,040	0,013	0,282	0,003	0,014	0,067

В различных исследованиях связь уровня общего тестостерона с минеральной плотностью кости как была [179, 192], так и не была установлена [237]. В исследовании NHANES III, как и в данной работе, уровень тестостерона не была ассоциирован с концентрацией сывороточного кальция [79]. В целом считается, что низкий уровень общего тестостерона может оказывать активирующее влияние на резорбцию костной ткани у молодых мужчин [235]

Из всех описанных выше биохимических маркеров метаболизма костной ткани выявлена значимая положительная связь общего тестостерона с ПТГ. Имеются как исследования, не подтвердившие данную ассоциацию [227] так и свидетельствующие об отрицательной корреляционной связи между проявлениями этих заболеваний [94] или о положительной корреляции [219].

Тем не менее, наиболее приемлемым объяснением данных собственного исследования, свидетельствующих о прямой связи тестостерона и ПТГ, является, что дефицит общего тестостерона непосредственно приводит к стимуляции резорбции костной ткани и последующей гиперкальциемии, что, в свою очередь, сопровождается подавлением секреции ПТГ [219].

ПТГ – хорошо известный биомаркер, который отвечает за гомеостаз кальция и фосфора через воздействие на костную ткань, почки и кишечник. В одном из проспективных популяционных когортных исследований было обнаружено, что у пожилых мужчин более высокий уровень ПТГ даже в пределах нормы был связан с возрастанием риска сердечно-сосудистой летальности на 38 % [206].

При анализе ассоциаций уровня тестостерона с биомаркерами метаболизма липидов и углеводов была установлена отрицательная связь только с концентрациями инсулина и триглицеридов. Обратная связь концентрации общего тестостерона с уровнем триглицеридов может объясняться ингибирующим эффектом тестостерона на активность липопротеинлипазы, ответственной за разрушение циркулирующих триглицеридов [163].

Таким образом, в представленной части исследования установлено, что андрогенный дефицит не является распространенной патологией у мужчин с ИБС

(8 %), при этом прямой связи показателей андрогенного статуса с маркерами атерокальциноза и остеопенического синдрома выявлено не было. Однако у пациентов с ИБС мужского пола обнаружена прямая связь концентрации общего тестостерона с биомаркером костного метаболизма ПТГ и обратная связь с показателями метаболизма липидов и углеводов – инсулином и триглицеридами. Это может свидетельствовать о прямом участии андрогенного дефицита в метаболизме костной ткани (формирование субклинического гипопаратиреоза) и об опосредованном его участии в формировании и прогрессировании атеросклероза и кальциноза посредством влияния на проатерогенные факторы сердечно-сосудистого риска: инсулинорезистентность и дислипидемию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время является несомненным, что нарушения минеральной плотности костной ткани, дисбаланс фосфорно-кальциевого обмена и внекостная, в том числе коронарная кальцификация – это проявления единой «остеокардиологической» коморбидности, которая имеет общие патогенетические механизмы формирования и прогрессирования [6]. Более того, ряд авторов объединяют атеросклероз и остеопороз в контексте остеокардиального континуума [57, 58]. Эти заболевания развиваются однонаправленно, а пусковыми механизмами (триггерами) их развития могут быть дефицит витамина D и компенсаторная гиперпродукция ПТГ и активность кальцитонина вследствие снижения уровня кальция в крови, а также [61].

Для вышеназванных маркеров метаболизма костной ткани и фосфорно-кальциевого гомеостаза описана связь с развитием острых сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда. Известно также, что ПТГ инактивирует печеночный липидрегулирующий фермент, который участвует в метаболизме холестерина, что способствует прогрессированию атеросклероза [92]. Одним из проявлений дисбаланса фосфорно-кальциевого и костного тканевого гомеостаза может быть кальцификация коронарных артерий на фоне формирующегося атеросклероза, однако ее патофизиологическая роль детально не изучена.

С одной стороны, ранний кальциноз нестабильных атеросклеротических бляшек может способствовать их разрыву, эрозии и развитию атеротромбоза. В то же время массивный кальциноз коронарных артерий у пациентов с длительной ИБС является фактором, препятствующим разрыву бляшки и стабилизирующим ее структуру, особенно на фоне длительной статинотерапии. При этом коронарный кальциноз является объективным препятствием для выполнения адекватной реваскуляризации миокарда как с помощью эндоваскулярных вмешательств, так и с помощью коронарного шунтирования.

Исследование MESA показало, что выявление любых проявлений коронарного кальциноза у обследуемых без установленного диагноза ИБС

является фактором риска как субклинического атеросклероза, так и развития в перспективе сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу).

Таким образом представляется крайне актуальным вопрос о роли коронарной кальцификации в патогенезе ИБС и связи этого феномена с другими факторами атерогенеза и костной коморбидности. Интерес к этому вопросу обусловлен и перспективой идентификации общих сигнальных молекул, объединяющих несколько патологических процессов, имеющих своим результатом неблагоприятный фенотип пациента с ИБС. Такие маркеры могут быть в перспективе использованы для диагностики тяжести коморбидности и эффективности проводимого лечения, для понимания сложных механизмов развития мультиорганной патологии, а также в качестве будущей мишени для последующих экспериментальных лекарственных воздействий.

В силу этого была выбрана группа из 111 пациентов мужского пола с подтвержденным диагнозом ИБС, которые были госпитализированы в НИИ КПССЗ для подготовки к проведению открытой коронарной реваскуляризации путем коронарного шунтирования. Целью настоящего исследования было определение общих патогенетических механизмов формирования коронарного кальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца для оптимизации подходов к диагностике тяжести остеокардиальной коморбидности и повышения эффективности профилактики и лечения. Пациентам было проведено одномоментное исследование, заключающееся в оценке биохимических параметров фосфорно-кальциевого и липидно-углеводного обмена, биологических маркеров метаболизма костной ткани, инструментальном определении тяжести коронарного атерокальциноза, мультифокального атеросклероза и нарушений минеральной плотности костной ткани.

В ходе выполнения исследования и поиска общих патогенетических механизмов формирования коронарного кальциноза были оценены многочисленные возможные связи этого феномена с различными показателями,

характеризующими состояние ряда метаболических обменных путей как в норме, так и при патологических состояниях.

Выявлено, что коронарный кальциноз сопровождает ишемическую болезнь сердца у подавляющего большинства (93,7 %) пациентов, при этом прогрессирование данного процесса приводит к превалированию тяжелой его формы – (58,6 %). При однососудистом коронарном атеросклеротическом поражении наблюдалась минимальная выраженность кальцификации коронарных артерий, что свидетельствует в пользу наличия непосредственной патогенетической связи между тяжестью коронарного атеросклероза и кальцификацией коронарных артерий.

При проведении комплексной оценки связей между основными показателями липидно-углеводного обмена и тяжестью атерокальциноза определена значимая обратная связь между уровнем липопротеинов высокой плотности, тяжестью мультифокального атеросклероза и коронарного кальциноза. Таким образом, для процессов атерогенеза низкие значения липопротеинов высокой плотности являются провоцирующим фактором дальнейшего прогрессирования. Известно, что исходно высокие значения ЛПВП ассоциируются с меньшим риском последующих сердечно-сосудистых событий [144]. Стоит отметить, что все включенные в исследование пациенты получали статины на протяжении длительного времени, что могло способствовать прогрессированию коронарной кальцификации [79].

Обнаруженный у всех пациентов дефицит витамина D и ионизированного кальция может свидетельствовать о том, что нарушения фосфорно-кальциевого обмена являются исходным состоянием при формировании как ИБС, так и коронарного кальциноза, что говорит в пользу наличия специфического «остеокардиологического» профиля коморбидности. Другим объяснением для низкого уровня витамина D может быть наличие у мужчин проявлений андрогенного дефицита. Важным аспектом выявления дефицита витамина D является то, что он приводит к активации реакций костной резорбции и компенсаторной активации ряда метаболических маркеров обмена костной ткани: ПТГ, остеокальцина, щелочной фосфатазы, фосфора.

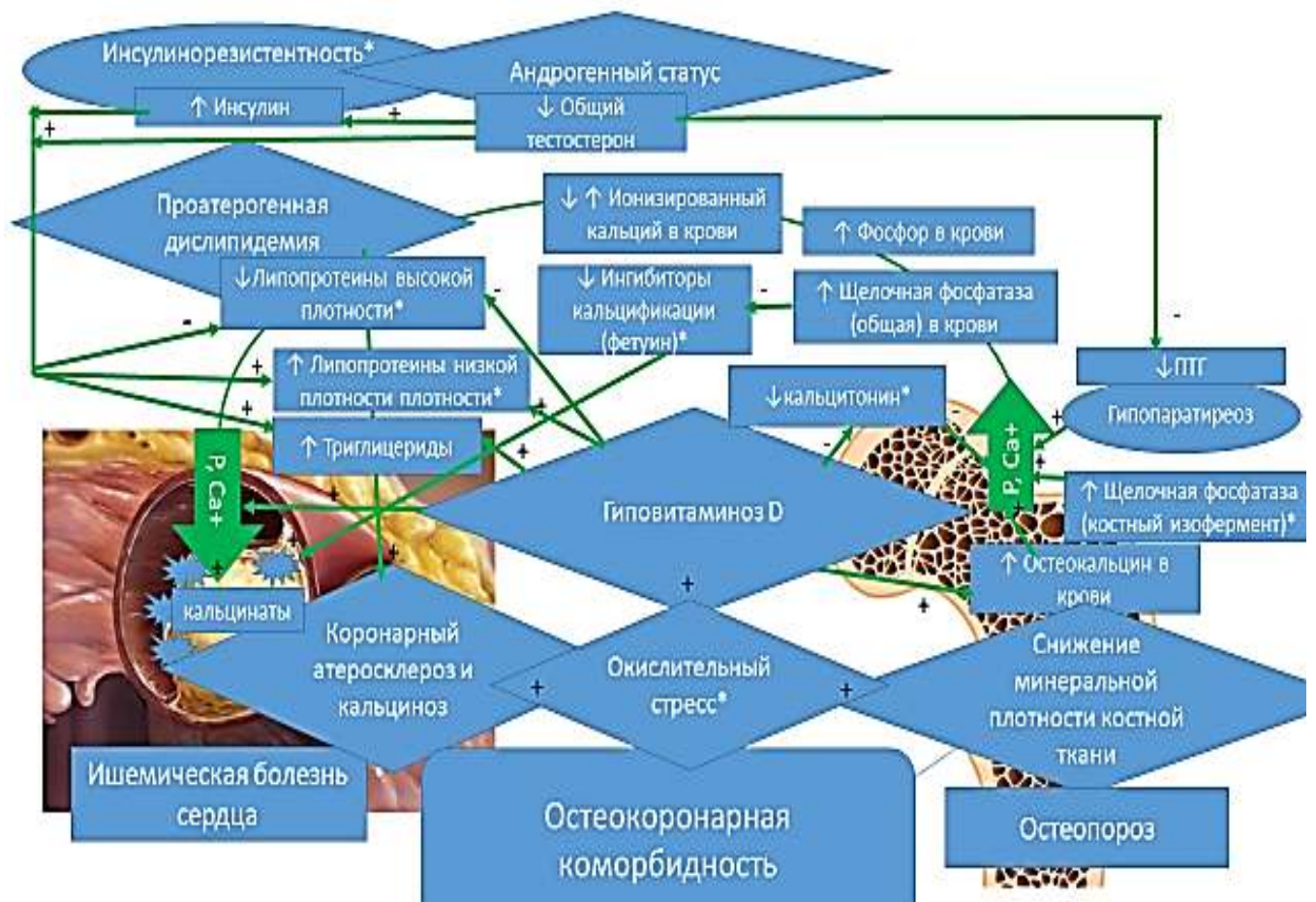
В частности, в проведенном исследовании была выявлена высокая распространенность нарушений минеральной плотности костной ткани у большинства (более 80 %) пациентов с ИБС, при этом субклинический остеопороз случаев в этой когорте в трети случаев встречался у мужчин пресенильного возраста, что нехарактерно для условно здоровых субъектов. Это может объясняться как исходным дефицитом витамина D, так и воздействием общих факторов риска атеросклероза и остеопороза (дислипидемия, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, курение, андрогенный дефицит).

В этом же контексте необходимо оценивать полученные данные о том, что морфологическая тяжесть коронарного атеросклероза ассоциировалась с повышением концентрации в крови ионизированного кальция, в то время как тяжелый коронарный кальциноз был связан с повышением концентрации фосфора; оба данных патологических процесса характеризовались повышением в крови маркера костной деструкции и сосудистой кальцификации щелочной фосфатазы. Все это подтверждает наличие субклинических нарушений как фосфорно-кальциевого обмена в целом, так и костного метаболизма как его важного звена, что указывает на общие патогенетические механизмы формирования атерокальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани. Также выявлено, что остеопороз характеризуется максимальными концентрациями остеокальцина, который компенсаторно повышается при активации процессов костной резорбции и при снижении концентраций ПТГ и кальцитонина.

В завершение была проведена оценка андрогенного статуса у пациентов с ИБС по концентрациям общего тестостерона и эстрогена. Андрогенный дефицит (мужской гипогонадизм) не был широко распространен (8 %) у пациентов с ИБС, и прямых связей уровня общего тестостерона с проявлениями атерокальциноза и остеопенического синдрома выявлено не было. Однако было установлено, что уровень общего тестостерона прямо коррелирует с одним из биомаркеров костного метаболизма ПТГ и обратно коррелирует с проатерогенными показателями метаболизма липидов и углеводов – инсулином и триглицеридами.

Таким образом, снижение уровней общего тестостерона может опосредованно влиять на формирование неблагоприятного проатерогенного метаболического статуса (гипертриглицеридемия, гиперинсулинемия), а также на процессы костной резорбции за счет угнетения эффектов ПТГ.

При проведении завершающего этапа исследования разработана концептуальная схема патогенеза коронарного кальциноза при ишемической болезни сердца, включающую в себя липидные маркеры атерогенеза, факторы фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани, а также андрогенного статуса (рисунок 13).



+ активирующий эффект;
 - угнетающий эффект;
 * - литературные данные

Рисунок 13 – Концептуальная схема патогенеза «остеокаронарной» коморбидности у мужчин с ишемической болезнью сердца с включением общих патогенетических факторов формирования коронарного кальциноза, атеросклероза и нарушений минеральной плотности костной ткани

Таким образом, в исследовании определены общие патогенетические механизмы формирования коронарного атерокальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани: дисбаланс фосфорно-кальциевого и костного гомеостаза, дислипидемия и субклинический андрогенный дефицит. Такое ассоциативное состояние патогенетически обосновывает формирование и прогрессирование атеросклероза, развитии внекостной (коронарной) кальцификации атеросклеротических бляшек, а также является фактором развития нарушений метаболизма костной ткани. Концептуальная модель совместного формирования и взаимодействия факторов атерогенеза и метаболизма костной ткани прослеживается на примере пациентов мужского пола с ишемической болезнью сердца.

При этом исходный дефицит витамина D является фактором, непосредственно определяющим скорость формирование остеопенического синдрома и опосредованно - атерогенеза и развития коронарного кальциноза. Снижение уровней общего тестостерона, которое встречается у 8 % мужского пола с ИБС, способствуют формированию проатерогенного статуса (повышение триглицеридов) посредством влияния на факторы инсулинорезистентности (повышение инсулина) и метаболизма костной ткани (снижение ПТГ-субклинический гипопаратиреоз).

Атеросклероз и остеопенический синдром являются «кальцийдефицитными» состояниями, поскольку уровень ионизированного кальция у пациентов с ИБС снижен. При этом нарушения фосфорно-кальциевого обмена (повышение содержания фосфора) и метаболизма костной ткани (повышенная активность щелочной фосфатазы) связаны с большей тяжестью, как коронарного атеросклероза, так и кальциноза, а высокий уровень остеокальцина может быть патогенетическим маркером, связывающим процессы коронарной кальцификации и нарушения минеральной плотности костной ткани. Таким образом, на основании вышеизложенного определены общие патогенетические механизмы ассоциированного формирования коронарного атерокальциноза и остеопенического синдрома, что в перспективе позволит разрабатывать общую медикаментозную терапию для профилактики и лечения этих ассоциированных состояний.

ВЫВОДЫ

1. Коронарный кальциноз у 93,7 % пациентов мужского пола сопутствует ИБС, при этом быстрое прогрессирование процесса приводит к развитию его тяжелой формы у большинства пациентов (58,6 %). Тяжесть коронарного кальциноза напрямую связана с распространенностью атеросклеротического поражения коронарного бассейна ($p=0,007$).

2. Тяжелый коронарный атерокальциноз ассоциирован с повышением концентраций в крови фосфора (в 1,1 раза выше, чем при умеренном поражении), маркера костной деструкции и сосудистой кальцификации щелочной фосфатазы (в 2,3 раза выше, чем при умеренном поражении) и уровнем липопротеинов высокой плотности.

3. У всех пациентов с ИБС наблюдается дефицит витамина D (в 2 раза ниже, чем у здоровых) и снижение уровня ионизированного кальция (в 2,8 раза ниже, чем у здоровых), что отражает выраженные нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза при формировании коронарного атеросклероза.

4. Нарушения минеральной плотности костной ткани сопровождают ИБС (у 81 % пациентов), при этом тяжесть остеопенического синдрома ассоциирована с развитием коронарного кальциноза ($r = - 0,25$; $p=0,007$) и увеличением в крови уровня остеокальцина (в 1,5 раза выше, чем при нормальной костной плотности).

5. Андрогенный статус, оцененный по уровню общего тестостерона, напрямую не связан с показателями атерокальциноза и остеопенического синдрома, в то же время установлена прямая связь концентрации общего тестостерона с биомаркером костного метаболизма паратиреоидного гормона ($r = 0,34$; $p=0,0002$) и обратная связь с показателями углеводного [уровень инсулина, $r = -0,38$ ($p = 0,017$)] и липидного метаболизма [уровень триглицеридов, $r = -0,38$ ($p = 0,017$)].

6. Формирование остеокоронарной коморбидности у мужчин с ИБС ассоциируется с дефицитом витамина D, низким уровнем ионизированного кальция (в 2,8 раза ниже, чем у здоровых), а также повышением уровней щелочной фосфатазы (на 130 %), фосфора (на 10 %) и остеокальцина (на 46 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении ИБС у мужчин для более эффективной комплексной оценки состояния минеральной плотности костной ткани и тяжести коронарного атерокальциноза необходимо проведение мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий и денситометрии бедренной кости, определение общих биохимических факторов «остеокоронарной» коморбидности: щелочной фосфатазы, фосфора, ионизированного кальция, а также липопротеинов высокой плотности и общего тестостерона.

2. Для выявления дефицита витамина D и дальнейшего решения вопроса о его медикаментозной коррекции необходима оценка концентрации этого метаболита у всех пациентов с ИБС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
БЦА	– брахиоцефальные артерии
ИА	– индекс атерогенности
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
КА	– коронарная артерия
КАГ	– коронарная ангиография
КШ	– коронарное шунтирование
ЛЖ	– левый желудочек
МПК	– минеральная плотность костной ткани
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
МФА	– мультифокальный атеросклероз
ОП	– остеопороз
ОПе	– остеопения
ОХ	– общий холестерин
ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз
ПОП	– поясничный отдел позвоночника
ПТГ	– паратиреоидный гормон
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СН	– сердечная недостаточность
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ФВ	– фракция выброса
ФК	– функциональный класс
ХС ЛПВП	– холестерина липопротеиды высокой плотности

ХС ЛПНП	–	холестерина липопротеиды низкой плотности
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ЦДС	–	цветное дуплексное сканирование
ЩФ	–	щелочная фосфатаза
ЭХО-КГ	–	ЭХО-кардиография
ВАР	–	костный изофермент щелочной фосфатазы
Са	–	кальций
Р	–	фосфор

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ассоциации остеокальцина, остеопротегерина и кальцитонина с воспалительными биомаркерами в атеросклеротических бляшках коронарных артерий / Я. В. Полонская, Е. В. Каштанова, И. С. Мурашов и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, № 12. – С. 691-694.
2. Бартл, Р. Остеопороз. Профилактика, диагностика, лечение: пер. с нем. / Р. Бартл; под ред. О. М. Лесняк. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 288 с.
3. Варганян, К. Ф. Остеопороз у мужчин / К. Ф. Варганян // Рос. мед. вести. – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 36-40.
4. Верткин, А. Л. Остеопороз: руководство для практикующих врачей / А. Л. Верткин, А. В. Наумов. – Москва: Эксмо, 2015. – 180 с.
5. Взаимосвязи гормонов гипофиз-щитовидная железа и показателей липидного обмена у мужчин европейского Севера / Ф. А. Бичкаева, Е. В. Типисова, Т. В. Третьякова и др. // VII Сибирский съезд физиологов : материалы съезда физиологов с междунар. участием. – Красноярск, 2012. – С. 62-63.
6. Взаимосвязь остеопенического синдрома и поражения коронарных артерий у мужчин с ишемической болезнью сердца / Е. Б. Малюта, Т. А. Раскина, О. Л. Барбараш и др. // Современ. ревматология. – 2014. – № 1. – С. 18-22.
7. Дрыгина, Л. Б. Роль белков костного матрикса в регуляции сосудистой кальцификации / Л. Б. Дрыгина, Н. Е. Корсакова // Клинико-лаборатор. консилиум. – 2009. – № 5. – С. 14-20.
8. Дыдыкина, И. С. Клинические рекомендации «Остеопороз. Диагностика, профилактика, лечение» – 10 лет на службе охраны здоровья людей / И. С. Дыдыкина, П. С. Дыдыкина, Ю. В. Муравьев // Практик. медицина. – 2015. – № 3-2. – С. 100-104.
9. Емельянова Н. Ю. Пародонтальные маркеры у пациентов с кардиореспираторной патологией / Н. Ю. Емельянова // Eur. Multi Sci. J. – 2018. – № 17. – С. 18-20.

10. Зилбернагель, С. Клиническая патофизиология: атлас : пер. с англ. / С. Зилбернагель, Ф. Ланг; под ред. П. Ф. Литвицкого. – Москва: Практик. медицина. 2015. – 448 с.
11. Значимость мультифокального атеросклероза для модификации шкалы риска отдаленной смертности GRACE у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / М. В. Зыков, Д. С. Зыкова, В. В. Кашталап и др. // Атеросклероз. – 2012. – Т. 8, №1. – С. 14-20.
12. Зоткин, Е. Г. Роль кальция и витамина D в глобальной профилактике остеопороза и остеопоротических переломов / Е. Г. Зоткин, В. И. Мазуров // Рус. мед. журн. – 2004. – Т. 12, № 7. – С. 476-478.
13. Иванова, Е. В. Избыточная масса тела и ожирение как предрасположенность для развития остеопенических состояний у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. В. Иванова, Л. М. Пасиешвили // Наука и здравоохранение. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 50-60.
14. Инфаркт миокарда и сахарный диабет. Эффект статинов / О. Л. Барбараш, О. В. Груздева, О. Е. Акбашева и др. // Доктор.Ру. – 2014. – № 4. – С. 18-24.
15. Камилов, Ф. Х. Клеточно-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и ее регуляция / Ф. Х. Камилов, Е. Р. Фаршатова, Д. А. Еникеев // Фундам. исслед. – 2014. – № 7. – С. 836-842.
16. Кашталап, В. В. «Новый» патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. Общие факторы формирования и прогрессирования / В. В. Кашталап, О. Н. Хрячкова, О. Л. Барбараш // Атеросклероз. – 2016. – Т. 12, № 4. – С. 68-78.
17. Кашталап, В. В. Клиническая значимость коронарной кальцификации для оценки сердечно-сосудистого риска / В. В. Кашталап, О. Н. Хрячкова, О. Л. Барбараш // Атеросклероз и дислипидемии. – 2016. – Т. 1, № 22. – С. 5-14.
18. Кеттайл, В. М. Патофизиология эндокринной системы : пер. с англ. / В. М. Кеттайл, Р. А. Арки. – Москва: БИНОМ, 2007. – 336 с

19. Клиническая кардиология: диагностика и лечение. В 3 т. / под ред. Л. А. Бокерия, Е. З. Голуховой. – Москва: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева, 2011. – 662 с.
20. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом / Л. И. Алексеева, И. А. Баранова, К. Ю. Белова и др. – 2-е изд., доп. – Ярославль: Литера, 2016. – 24 с.
21. Козлов, К. Л. Интервенционная кардиология. Нейроиммуноэндокринные механизмы реваскуляризации миокарда / К. Л. Козлов. – Санкт-Петербург: Наука, 2012. – 140 с.
22. Лесняк, О. М. Остеопороз в Российской Федерации: проблемы и перспективы / О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленская // Науч.-практ. ревматология. – 2010. – Т. 48, № 5. – С. 14-18.
23. Лесняк, О. М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленская. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с.
24. Лесняк, О. М. Терапия нарушений метаболизма костной ткани / О. М. Лесняк, О. М. Санников // Рус. мед. журн. – 2010. – Т. 18, № 11. – С. 735-738.
25. Лутай, М. И. Кальциноз венечных артерий и аорты у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: возрастные и гендерные особенности, взаимосвязь с факторами риска / М. И. Лутай, И. П. Голикова // Укр. кардиол. журн. – 2017. – № 1. – С. 25-31.
26. Механизмы взаимосвязи остеопороза с сердечно-сосудистыми заболеваниями / И. В. Баранова, Е. М. Середенина, Я. А. Орлова и др. // Кардиол. вестн. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 51-56.
27. Насонов, Е. Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы / Е. Л. Насонов // Кардиология. – 2002. – № 3. – С. 80-82.
28. Насонов, Е. Л. Проблемы остеопороза у мужчин / Е. Л. Насонов // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 23. – С. 1308-1311.

29. Остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания / С. Г. Аникин, Л. И. Беневоленская, Н. В. Демин и др. // Науч.-практ. ревматология. – 2009. – № 4. – С. 32-40.
30. Патологическая взаимосвязь атеросклероза и остеопороза / Т. В. Митрохина, Е. Ю. Майчук, И. В. Воеводина и др. // Мед. помощь. – 2008. – № 5. – С. 11-16.
31. Рабочая группа по реваскуляризации миокарда европейского общества кардиологов (ESC) и европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS). Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014 // Рос. кардиол. журн. – 2015. – Т. 20, № 2. – С. 5-81.
32. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST / Л. С. Барбараш, В. В. Кашталап, М. В. Зыков и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 3, № 5. – С. 31-36.
33. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. Л. Барбараш, М. В. Зыков, В. В. Кашталап, Л. С. Барбараш // Кардиология. – 2011. – Т. 51, № 8. – С. 66-71.
34. Распространенность и течение остеопороза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А. Л. Верткин, А. В. Наумов, В. С. Иванов и др. // Современная ревматология. – 2008. – № 1. – С. 52-59.
35. Ребров, В. Г. Витамины и микроэлементы / В. Г. Ребров, О. А. Громова. – Москва: АЛЕВ-В, 2003. – 670 с.
36. Риггз, Б. Л. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение : пер. с англ. / Б. Л. Риггз, Л. Дж. Мелтон. – Санкт-Петербург: БИНОМ; Невский диалект, 2000. – 560 с.
37. Ринге, Й. Д. Остеопороз у мужчин / Й. Д. Ринге // Профилактика. медицина. – 2011. – Т. 14, № 2. – С. 31-38.

38. Розанова, И. Б. Кальцификация имплантатов / И. Б. Розанова, С. Л. Васин // Биосовместимость / под ред. В. И. Севастьянова. – Москва, 1999. – С. 246-294
39. Роль кальцийфосфатных бионов в патогенезе атеросклероза: токсичность для эндотелия / А. Г. Кутихин, Е. А. Великанова, Д. Е. Филиппев и др. // Перм. мед. журн. – 2015. – Т. 32, № 6. – С. 36-44.
40. Роль цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза / О. Б. Ершова, К. Ю. Белова, И. В. Новикова и др. // Остеопороз и остеопатии. – 2011. – № 3. – С. 33-35.
41. Россия в цифрах. 2018. Краткий статистический сборник. – Москва: Росстат, 2018. – 522 с.
42. Рутковская, Н. В. Факторы риска развития атеросклероза в формировании дисфункций биопротезов клапанов сердца / Н. В. Рутковская, Ю. Ю. Савостьянова, О. Л. Барбараш // Кардиология. – 2014. – Т. 54. № 6. – С. 76-80.
43. Рэйд, Д. М. Справочник по остеопорозу : пер. с англ./ Д. М. Рэйд; под ред. Л. Я. Рожинской. – М.: Практ. медицина. 2015 – 128 с.
44. Сагаловски, С. Кальцификация сосудов и остеопороз: от понимания единства клеточно-молекулярных механизмов к поиску молекул как потенциальных мишеней терапии / С. Сагаловски, Т. Рихтер // Укр. кардиол. журн. – 2016. – № 1. – С. 81-92.
45. Связь биохимических маркеров метаболизма костной ткани, остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца / О. Л. Барбараш, Н. Б. Лебедева, А. Н. Коков и др. // Атеросклероз. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 5-13.
46. Торопцова, Н. В. Подходы к профилактике и лечению остеопороза / Н. В. Торопцова, Л. И. Беневоленская // Лечащий врач. – 2005. – № 4. – С. 31-35.
47. Тюзиков, И. А. Андрогенный дефицит в общей врачебной практике: эндокринология, рациональная диагностика и клинические маски / И. А. Тюзиков, С. Ю. Калинин // Мед. алфавит. – 2012. – Т. 3, № 15. – С. 59-68.

48. Физиология эндокринной системы : пер. с англ. / под ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. – Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. – 496 с.
49. Хамерман, Д. Остеопороз и атеросклероз: биологические связи и возникающие общие методы лечения / Д. Хамерман // Рус. мед. журн. – 2008. – Т. 16, № 9. – С. 625-632.
50. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза / А. М. Чернявский, А. М. Караськов, С. П. Мироненко, В. А. Ковляков // Бюл. СО РАМН. – 2006. – № 2. – С. 126-131.
51. Цурко, В. В. Остеопороз, кальцификация ткани и атерогенез: роль кальция и витамина D в пусковом механизме / В. В. Цурко // Клин. геронтология. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 3-8.
52. Цыганкова, О. В. Кальциноз сердца и сосудов. Актуальность проблемы. Современные возможности визуализации / О. В. Цыганкова, З. Г. Бондарева, Х. Г. Пипия и др. // Вестн. новых мед. технологий. – 2011. – Т. 18, № 3. – С. 86-90.
53. Шафранская, К. С. Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом различной степени выраженности, подвергшихся коронарному шунтированию / К. С. Шафранская, Я. В. Казачек, В. В. Кашталап // Медицина в Кузбассе. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 40-45.
54. Щеплягина, Л. А. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики / Л. А. Щеплягина, Т. Ю. Моисеева // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 27. – С. 1554-1556.
55. Щербавская, Э. А. Патологические аспекты остеопении и остеопороза при беременности / Э. А. Щербавская, Б. И. Гельцер // Рос. мед. вести. – 2003. – № 2. – С. 28-33.
56. Эректильная дисфункция у мужчин молодого и среднего возраста с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / О. Л. Барбараш, И. М. Давидович, С. А. Помешкина, С. Н. Маренин. – Кемерово: Кузбассвуиздат, 2015. – 142 с.

57. Яблучанский, Н.И. Остеопороз. В помощь практическому врачу / Яблучанский Н.И., Лысенко Н.В. – Харьков, 2011. – 172.
58. Янковская, Л. В. Взаимосвязь показателей обмена кальция и липидов при ишемической болезни сердца / Л. В. Янковская, В. А. Снежицкий // Клиническая геронтология. – 2012. – Т. 18, № 3-4. – С. 33-38.
59. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach et al. // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949-3003.
60. 2014 clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [Electronic Resource] / National Osteoporosis Foundation. – URL: www.nof.org/news/nofs-clinicians-guide-published-by-osteoporosis-international/on-16June2017 (date accessed: 25.04.2019).
61. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study / E. Giovannucci, Y. Liu, B. W. Hollis, E. B. Rimm // Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol. 168, № 11. – P. 1174-1180.
62. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association / H. C. Stary, A. B. Chandler, R. E. Dinsmore et al. // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 1355-1374.
63. A mechanistic analysis of the role of microcalcifications in atherosclerotic plaque stability: potential implications for plaque rupture / N. Maldonado, A. Kelly-Arnold, Y. Vengrenyuk et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2012. – Vol. 303. – P. 619-628.
64. A mechanistic analysis of the role of microcalcifications in atherosclerotic plaque stability: potential implications for plaque rupture / N. Maldonado, A. Kelly-Arnold, Y. Vengrenyuk et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2012. – Vol. 303. – P. 619-628.

65. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis / G. W. Stone, A. Maehara, A. J. Lansky et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 226-235.
66. A zero coronary artery calcium score in patients with stable chest pain is associated with a good prognosis, despite risk of non-calcified plaques / Wang X., Vi Le E. P., Rajani N. K. et al. // *Open Heart.* – 2019. – Vol. 6. – e000945.
67. ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / P. Greenland, J. S. Alpert, G. A. Beller et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 50-103.
68. Alexopoulos, N. Calcification in atherosclerosis / N. Alexopoulos, P. Raggy // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2009. – Vol. 6. – P. 681-688.
69. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia / Expert Dyslipidemia Panel, S. M. Grundy // *J. Clin. Lipidol.* – 2013. – Vol. 6, № 7. – P. 561-565.
70. Aortic calcification and risk of osteoporotic fractures / D. Périard, A. Folly, M. A. Meyer et al. // *Rev. Med. Suisse.* – 2010. – Vol. 6, № 271. – P. 2200-2203.
71. Apolipoprotein E polymorphism: a new genetic marker of Hip fracture risk. The study of osteoporotic fractures / J. A. Cauley, J. M. Zmuda, K. Yaffe et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 1999. – Vol. 14. – P.1175-1181.
72. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodelling: a role for inflammation / J. Hjortnaes, J. Butcher, J. L. Figueiredo et al. // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 16. – P. 1975-1984.
73. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate / C. M. Shanahan, M. H. Crouthamel, A. Kapustin, C. Giachelli // *Circulat. Res.* – 2011. – Vol. 109, № 6. – P. 697-711.
74. Association between neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios and coronary artery calcification score among asymptomatic patients: data from a cross-sectional study [Electronic Resource] / C. V. Serrano, F. R. de Mattos, F. G. Pitta et al. // *Mediators Inflamm.* 2019. – 6513847. – URL: doi: 10.1155/2019/6513847 (date accessed: 25.04.2019).

75. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study / J. A. Hyder, M. A. Allison, N. Wong et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 169, № 2. – P. 186-194.
76. Association of coronary artery disease and osteoporotic vertebral fracture in Korean men and women / S. O. Song, K.-W. Park, S.-H. Yoo et al. // *Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 27, № 1. – P. 39-44.
77. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease / A. Kablak-Ziembicka, W. Tracz, T. Przewlocki et al. // *Heart.* – 2004. – Vol. 90. – P. 1286-1290.
78. Association of osteoprotegerin with aortic stiffness in patients with symptomatic peripheral artery disease and in healthy subjects / M. Zagura, M. Serg, P. Kampus et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23, № 6. – P. 586-591.
79. Association of serum calcium with serum sex steroid hormones in men in NHANES III / M. van Hemelrijck, K. Michaelsson, W. G. Nelson et al. // *Aging Male.* – 2013. – Vol. 16, № 4. – P. 151-158.
80. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD / K. L. Adeney, D. S. Siscovick, S. L. Seliger et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20, № 2. – P. 381-387.
81. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures / B. Ettinger, A. Pressman, P. Sklarin et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83, № 7. – P. 2239-2243.
82. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice / F. Parhami, Y. Tintut, W. G. Beamer et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2001. – Vol. 16. – P. 182-188.
83. Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities? / P. Anagnostis, A. Karagiannis, A. I. Kakafica et al. // *Osteoporosis Int.* – 2009. – Vol. 20. – P. 197-207.
84. Atorvastatin attenuates bone loss and aortic valve atheroma in LDLR mice / N. M. Rajamannan // *Cardiology.* – 2015. – Vol. 132. – P. 11-15.

85. Autier, P. Vitamin D supplementation and total mortality / P. Autier, S. Gaudini // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167, № 16. – P. 1730-1737.
86. Badimon, L. LDL-cholesterol versus HDL-cholesterol in the atherosclerotic plaque: inflammatory resolution versus thrombotic chaos / L. Badimon, G. Vilahur // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2012. – Vol. 1254. – P. 18-32.
87. Bellasi, A. Cardiovascular calcification: The emerging role of micronutrients / A. Bellasi, L. Di Lullo, P. Raggi // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 273. – P. 119-121.
88. Benefits and harms of osteoporosis medications in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / L. M. Wilson, C. M. Rebholz, E. Jirru et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 166. – P. 649-558.
89. Biological secondary contributors to osteoporosis in fractured patients, is an early systematic assay relevant? [Electronic Resource] / P. E. Cailleaux, D. Biau, L. Philippe et al. // *Joint Bone Spine.* – 2019. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.03.009> (date accessed: 25.05.2019).
90. Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study / J. L. Hunt, R. Fairman, M. E. Mitchell et al. // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33, № 5. – P. 1214-1219.
91. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study / D. P. Kiel, L. I. Kauppila, L. A. Cupples et al. // *Calcif. Tissue Int.* – 2001. – Vol. 68, № 5. – P. 271-276.
92. Bone mass, vitamin, D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure / E. Shane, D. Mancini, K. Aaronson et al. // *Am. J. Med.* – 1997. – Vol. 103. – P.197-207.
93. Bone mineral density, carotid artery intimal medial thickness, and the vitamin D receptor BsmI polymorphism in Mexican American women / C. M. Kammerer, A. A. Dualan, P. B. Samollow et al. // *Calcif. Tissue Int.* – 2004. – Vol. 75, № 4. – P. 292-298.
94. Bone mineral status in children and adolescents with Klinefelter syndrome [Electronic Resource] / S. Stagi, M. di Tommaso, C. Manoni et al. // *Int. J. Endocrinol.* – 2016. – 3032759. – URL: doi: 10.1155/2016/3032759 (date accessed: 25.04.2019).

95. Bostrom, K. Insights into the mechanism of vascular calcification / K. Bostrom // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88 (suppl.). – P. 20-22.
96. Bronner, F. Mechanisms of intestinal calcium absorption / F. Bronner // *J. Cell Biochem.* – 2003. – Vol. 88. – P. 387-393.
97. Budoff, M. J. Thoracic aortic calcification and coronary heart disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) / M. J. Budoff, K. Nasir, R. Katz // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 215. – P. 196-202.
98. Calcific deposits in porcine bioprostheses: structure and pathogenesis / V. J. Ferrans, S. W. Boyce, M. E. Billingham et al. // *Am. J. Cardiology.* – 1980. – Vol. 46, № 5. – P. 721-734
99. Calcification by valve interstitial cell phenotypes is regulated by the stiffness of the extracellular matrix / C. Y. Yip, J. H. Chen, R. Zhao, C. A. Simmons // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 936-942.
100. Calcification of human vascular cells in vitro is correlated with high levels of matrix Gla protein and low levels of osteopontin expression / D. Proudfoot, J. N. Skepper, C. M. Shanahan, P. L. Weissberg // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1998 – Vol. 18, № 3. – P. 379-388.
101. Calcification of the thoracic aorta as detected by spiral computed tomography among stable angina pectoris patients: association with cardiovascular events and death / A. Eisen, A. Tanenbaum, N. Koren-Morag et al. // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. 1328-1334.
102. Calcification tendency of various biological aortic valves in an experimental animal model / M. Mirzaie, T. Meyert, B. Schorn et al. // *Cardiovasc. Surgery.* – 1999. – Vol. 7, № 7. – P. 735-741.
103. Calcified plaques in patients with acute coronary syndromes / T. Sugiyama, E. Yamamoto, F. Fracassi et al. // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2019. – Vol. 12, № 6. – P. 531-540.
104. Cao, J. Lipoprotein (a) levels are associated with subclinical calcific aortic valve disease in white and black individuals: the multi-ethnic study of atherosclerosis / J.

- Cao, B. T. Steffen, M. Budoff // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2016. – Vol. 36. – P. 1003-1009.
105. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update / M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough, M. Rayner // *Eur. Heart. J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 3028-3034.
106. Chen, J. Coronary artery calcification and risk of cardiovascular disease and death among patients with chronic kidney disease / J. Chen, M. J. Budoff, M. P. Reilly // *JAMA Cardiol.* – 2017. – Vol. 2, № 6. – P. 635-643.
107. Chen, Z. Vertebral bone density associates with coronary artery calcification and is an independent predictor of poor outcome in end-stage renal disease patients / Z. Chen, A. R. Qureshi, J. Ripsweiden // *Bone.* – 2016. – Vol. 92. – P. 50-57.
108. CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: Interrelationships and controversies / A. B. Reiss, M. Nobuyuki, J. Moon et al. // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 278. – P. 49-59.
109. Collin-Osdoby, P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin / P. Collin-Osdoby // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 95, № 11. – P. 1046-1057.
110. Conventional coronary artery disease risk factors and coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 30,908 healthy individuals / J. A. Hoff, M. L. Daviglius, E. V. Chomka et al. // *Ann. Epidemiol.* – 2003. – Vol. 13. – P. 163-169.
111. Coronary artery calcium in type 2 diabetes: a nested case control study / M. Sosnowski, K. Kozakiewicz, M. Syzdół et al. // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2013. – Vol. 123. – P. 38-44.
112. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women / P. Raggi, M. C. Gongora, A. Gopal et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 17-23.
113. Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease / S. Nakamura, H. Ishibashi-Ueda, S. Niizuma et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, № 12. – P. 1892-1900.

114. Coronary calcium in patients with and without diabetes: first manifestation of acute or chronic coronary events is characterized by different calcification patterns / J. Shemesh, A. Tenenbaum, E. Z. Fisman et al. // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2013. – Vol. 12. – P. 161.
115. Coronary calcium score and computed tomography coronary angiography in high-risk asymptomatic subjects: assessment of diagnostic accuracy and prevalence of non-obstructive coronary artery disease / F. Cademartiri, E. Maffei, A. Palumbo et al. // *Eur. Radiol.* – 2010. – Vol. 20, № 4. – P. 846-854.
116. Correlation of calcium measurement with low dose 64-slice CT and angiographic stenosis in patients with suspected coronary artery disease / E. S. Ma, Z. G. Yang, Y. Li et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 140, № 2. – P. 249-252.
117. Crepaldi, G. Epidemiologic link between osteoporosis and cardiovascular disease / G. Crepaldi, S. Maggi // *J. Endocrinol. Invest.* – 2009. – Vol. 32, № 4. – P. 2-5.
118. D'Amelio, P. Male osteoporosis in the elderly / P. D'Amelio, G. C. Isaia // *Int. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-8.
119. Decreased cathepsin K plasma level may reflect an association of osteopenia/osteoporosis with coronary atherosclerosis and coronary artery calcification in male patients with stable angina / O. L. Barbarash, N. B. Lebedeva, A. N. Kokov et al. // *Heart Lung Circ.* – 2016. – Vol. 25, № 7. – P. 691-697.
120. Demer, L. L. Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification / L. L. Demer, Y. Tintut // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 715-723.
121. Dennison, E. M. Osteoporosis in 2010: building bones and (safely) preventing breaks / E. M. Dennison, C. Cooper // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 80-82.
122. Detrano, R. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups / R. Detrano, A. D. Guerci, J. J. Carr // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, № 13. – P. 1336-1345.

123. Diabetes modifies the relationships among carotid plaque calcification, composition and inflammation / L. Menegazzo, N. Poncina, M. Albiero et al. // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 241. – P. 533-538.
124. Diagnostic efficacy of vessel specific coronary calcium score in detection of coronary artery stenosis / M. Motevalli, H. Ghanaati, K. Firouznia et al. // *Iran Red. Crescent. Med. J.* – 2014. – Vol. 16, № 12. – e26010.
125. Differences in the association of total versus local coronary artery calcium with acute coronary syndrome and culprit lesions in patients with acute chest pain: The coronary calcium paradox / S. B. Puchner, T. Mayrhofer, J. Park et al. // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 274. – P. 251-257.
126. Dynamic in vitro calcification of bioprosthetic porcine valves: evidence of apatite crystallization / E. Pettenazzo, M. Deiwick, G. Thiene et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 21. – P. 500-509.
127. Dobnig, H. Osteoporosis and atherosclerosis: common pathway / H. Dobnig, L. Hofbauer // *J. Clin. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 2, № 3. – P. 12-16.
128. Does statin use reduce risk of 88 fracture in postmenopausal women? / A. Z. LaCroix, J. A. Cauley, R. Jackson et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2000. – Vol. 15 (suppl.). – P. 155.
129. Dual roles of the mineral metabolism disorders biomarkers in prevalent hemodialysis patients: in renal bone disease and in vascular calcification / M. Baralić, V. Brković, V. Stojanov et al. // *J. Med. Biochem.* – 2019. – Vol. 38, № 2. – P. 134-144.
130. Ducey, P. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance / P. Ducey, T. Schinke, G. Karsenty // *Science*. – 2000. – Vol. 289. – P. 1501-1504.
131. Dutta, P. Calcific aortic valve disease: a developmental biology perspective / P. Dutta, J. Lincoln // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2018. – Vol. 20. – P. 21.
132. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study / L. Reaber, M. Taniwaki, S. Zaugg et al. // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 490-500.

133. Effects of low-density lipoprotein cholesterol on coronary artery calcification progression according to high-density lipoprotein cholesterol levels / D. Y. Lee, J. H. Kim, S. E. Park et al. // *Arch. Med. Res.* – 2017. – Vol. 48, № 3. – P. 284-291.
134. Egleston, B. L. Validity of estimating non-sex hormone-binding globulin bound testosterone and oestradiol from total hormone measurements in boys and girls / B. L. Egleston, D. W. Chandler, J. F. Dorgan // *Ann. Clin. Biochem.* – 2010. – Vol. 47 (pt. 3). – P. 233-241.
135. Ferencik, M. Statins and the coronary plaque «calcium paradox»: Insights from non-invasive and invasive imaging / M. Ferencik, Y. S. Chatzizisis // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 241. – P. 783-785.
136. Figueiredo, C. P. Serum phosphate and hip bone mineral density as additional factors for high vascular calcification scores in community-dwelling; the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH) / C. P. Figueiredo, N. M. Rajamannan, J. P. Lopes // *Bone.* – 2013. – Vol. 52. – P. 354-359.
137. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 72, № 18. – P. 2231-2264.
138. Gasior, Z. A contemporary role of coronary artery calcium scoring in the assessment of the risk for coronary artery disease / Z. Gasior, P. Pysz, J. Dabek // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2007. – Vol. 117. – P. 31-34.
139. Genome-wide association study for coronary artery calcification with follow-up in myocardial infarction / C. J. O'Donnell, M. Kavousi, A. V. Smith et al. // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. 2855-2864.
140. Goldstein, B. J. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function / B. J. Goldstein, R. Scalia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 2563-2568.
141. Goodman, V. G. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis / V. G. Goodman, J. Goldin, B. D. Kuizon // *N. Eng. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 1478-1483.

142. Hamerman, D. Bone health across the generations. A primer for health providers concerned with osteoporosis prevention / D. Hamerman // *Maturitas*. – 2004. – Vol. 50. – P. 1-7.
143. Hamerman, D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies / D. Hamerman // *Q. J. Med.* – 2005. – Vol. 98, № 7. – P. 467-484.
144. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events / A. Rohatgi, A. Khera, J. D. Berry et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 2383-2393.
145. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaque / C. M. Shanahan, N. R. Cary, J. C. Metcalfe et al. // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 93. – P. 2393-2402.
146. High platelet reactivity on clopidogrel therapy correlates with increased coronary atherosclerosis and calcification: a volumetric intravascular ultrasound study / A. P. Chirumamilla, A. Maehara, G. S. Mintz et al. // *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* – 2012. – Vol. 5. – P. 540-549.
147. High serum phosphorus and FGF 23 levels are associated with progression of coronary calcifications / P. R. Srivaths, S. L. Goldstein, R. Krishnamurthy, D. M. Silverstein // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 103-109.
148. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) Study in Sweden / C. Ohlsson, E. Barrett-Connor, S. Bhasin et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58. – P. 1674-1681.
149. Hisamatsu, T. Serum magnesium, phosphorus, and calcium levels and subclinical calcific aortic valve disease: a population-based study / T. Hisamatsu, K. Miura, A. Fujiyoshi // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 273. – P. 145-152.
150. Hofbauer, L. C. Osteoprotegerin gene polymorphism and the risk of osteoporosis and vascular disease / L. C. Hofbauer, M. Schoppet // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 9. – P. 4078-4079.

151. Hofmann Bowman, M. A. Genetic pathways of vascular calcification / M. A. Hofmann Bowman, E. M. McNally // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2012. – Vol. 22. – P. 93-98.
152. Hsu, H. H. Mechanisms of calcification by vesicles isolated from atherosclerotic rabbit aortas / H. H. Hsu, O. Tawfik, F. Sun // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2002. – Vol. 1563, № 1-2. – P. 18-22.
153. Huk, D. J. Valve endothelial cell-derived Tgf-beta signaling promotes nuclear localization of Sox9 in interstitial cells associated with attenuated calcification / D. J. Huk, B. F. Austin, T. E. Horne // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2016. – Vol. 36. – P. 328-338.
154. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression / R. Puri, S. J. Nicholls, M. Shao et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65, № 13. – P. 1273-1282.
155. Impact of vessel calcification on outcomes after coronary stenting / M. Mosseri, L. F. Satler, A. D. Pichard, R. Waksman // *Cardiovasc. Revasc. Med.* – 2005. – Vol. 6. – P. 147-53.
156. Improved late clinical safety with zotarolimus-eluting stents compared with paclitaxel-eluting stents in patients with de novo coronary lesions: 3-year follow-up from the ENDEAVOR IV (Randomized Comparison of Zotarolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease) trial / M. B. Leon, E. Nikolsky, D. E. Cutlip et al. // *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* – 2010. – Vol. 3. – P. 104-1050.
157. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in-vivo / M. Y. Speer, M. D. McKee, R. E. Guldberg et al. // *J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 196. – P. 1047-1055.
158. Increased plasma BMP-2 levels are associated with atherosclerosis burden and coronary calcification in type 2 diabetic patients / M. Zhang, Sara D. J., F. L. Wang et al. // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2015. – Vol. 14. – P. 64.

159. Incremental prognostic value of multi-slice computed tomography coronary angiography over coronary artery calcium scoring in patients with suspected coronary artery disease / J. M. van Werkhoven, J. D. Schuijf, O. Gaemperli et al. // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30, № 21. – P. 2622-2629.
160. Initial and long-term outcomes of sirolimus-eluting stents for calcified lesions compared with bare-metal stents / A. Seo, T. Fujii, T. Inoue et al. // *Int. Heart J.* – 2007. – Vol. 48. – P. 137-47.
161. Jackenhovel, F. *Male Hypogonadism* / F. Jackenhovel. – Auflage-Bremen: Uni-Med, 2004. – 185 p.
162. Johnson, R. C. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications / R. C. Johnson, J. A. Leopold, J. Loscalzo // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 99, № 10. – P. 1044-1059.
163. Jones, T. H. Testosterone associations with erectile dysfunction, diabetes, and the metabolic syndrome / T. H. Jones // *Eur. Urol.* – 2007. – Vol. 6. – P. 847-857.
164. Karsenty, G. Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development / G. Karsenty, E. F. Wagner // *Develop. Cell.* – 2002. – Vol. 2. – P. 389-406.
165. Kerr, D. N. S. Hypercalcemia and metastatic calcification / D. N. S. Kerr // *Cardiovasc. Res.* – 1997. – Vol. 36. – P. 293-297.
166. Kim, K. M. Cellular mechanism of calcification and its prevention in glutaraldehyde treated vascular tissue / K. M. Kim // *Z. Kardiol.* – 2001. – Vol. 90 (suppl. 3). – P. 99-105.
167. Kronmal, R. A. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) / R. A. Kronmal, R. L. McClellan // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 2722-2730.
168. LDL receptor – related proteins 5 and 6 in Wnt/b – catenin signaling: Arrows point the way / X. He, M. Semenov, K. Tamai, X. Zeng // *Development.* – 2004. – Vol. 131. – P.1663-1677.

169. Levy, R. J. Bioprosthetic heart valve calcification: clinical features, pathobiology and prospects for prevention / R. J. Levy, F. J. Schoen, G. Golomb // *CRC, Critical Rev. Biocompatibility*. – 1999. – Vol. 2. – P. 147-187.
170. Libby, P. How does lipid lowering prevent coronary events? New insights from human imaging trials / P. Libby // *Eur. Heart J.* – 2015 – Vol. 36. – P. 472-474.
171. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation of the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients / F. Parhami, A. D. Morrow, J. Balucan et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 680-687.
172. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients / M. J. Budoff, L. J. Shaw, S. T. Liu et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 1860-1870.
173. Low bone density and abnormal bone turnover in patients with atherosclerosis of peripheral vessels / P. Pennisi, S. S. Signorelli, S. Riccobene et al. // *Osteoporosis Int.* – 2004. – Vol. 15. – P. 389-395.
174. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease / E. Di Angelantonio, N. Sarwar, P. Perry et al. // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302. – P. 1993-2000.
175. Matrix Gla protein (Mgp) and bone morphogenetic protein – 2 in aortic calcified lesions of aging rats / A. Sweatt, D. C. Sane, S. M. Hutson, R. Wallin // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1, № 1. – P. 178-185.
176. Mechanical stress analysis of a rigid inclusion in distensible material: a model of atherosclerotic calcification and plaque vulnerability / T. Hoshino, L. A. Chow, J. J. Hsu et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 297. – P. 802-810.
177. MicroRNA-23a inhibits osteogenesis of periodontal mesenchymal stem cells by targeting bone morphogenetic protein signaling / Y. Zhang, S. Li, S. Yuan et al. // *Arch. Oral. Biol.* – 2019. – Vol. 102. – P. 93-100.
178. Min, J. K. Determinants of coronary calcium conversion among patients with a normal coronary calcium scan: what is the "warranty period" for remaining

- normal? / J. K. Min, F. Y. Lin, D. S. Gidseg // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 11. – P. 1110-1117.
179. Mohamad, N. V. A concise review of testosterone and bone health / N. V. Mohamad, I. N. Soelaiman, K. Y. Chin // *Clin. Interv. Aging.* – 2016. – Vol. 11. – P. 1317-1324.
180. Molecular mechanism of endothelial and vascular ageing: implications for cardiovascular disease / G. G. Camici, G. Savarese, A. Akhmedov, T. F. Luscher // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 3392-3403.
181. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients / G. A. Block, P. Raggi, A. Bellasi et al. // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71, № 5. – P. 438-441.
182. Multivessel coronary artery disease, free fatty acids, oxidized LDL and its antibody in myocardial infarction / O. Gruzdeva, E. Uchasova, Y. Dyleva et al. // *Lipids Health Dis.* – 2014. – Vol. 13. – P. 111.
183. Natural progression of atherosclerosis from pathologic intimal thickening to late fibroatheroma in human coronary arteries: A pathology study / F. Otsuka, M. C. A. Kramer, P. Woudstra et al. // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 241. – P. 772-782.
184. New risk factor for atherosclerosis and patient risk factor assessment / J. C. Fruchart, M. C. Nierman, E. S. Stoes et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109 (suppl. 23). – P. 15-19.
185. New, S. E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification / S. E. New, E. Aikawa // *Circ. Res.* – 2011. – Vol. 108, № 11. – P. 1381-1391.
186. Nishkumay, O. I. Calcification of blood vessels, atherosclerosis and osteoporosis: is there a relationship? / O. I. Nishkumay // *Сердце и сосуды.* – 2016. – № 1. – С. 107-112.
187. NT5E mutations and arterial calcifications / C. St Hilaire, S. G. Ziegler, T. C. Markello et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364, № 5. – P. 432-442.
188. Onufrak, S. J. Investigation of gender heterogeneity in the associations of serum phosphorus with incident coronary artery disease and all-cause mortality / S. J.

- Onufrak, A. Bellasi, F. Cardarelli // *Am. J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 169. – P. 67-77.
189. Osteopontin is an endogenous modulator of the constitutively activated phenotype of pulmonary adventitial fibroblasts in hypoxic pulmonary hypertension / A. Anwar, M. Li, M. G. Frid et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2012. – Vol. 303, № 1. – P. 1-11.
190. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaque / C. M. Giachelli, N. Bae, M. Almeida et al. // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 92. – P. 1686-1696.
191. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women / E. I. Barengolts, M. Berman, S. C. Kukreja et al. // *Calcif. Tissue Int.* – 1998. – Vol. 62, № 3. – P. 209-213.
192. Osteoporosis and low bone mineral density in men with testosterone deficiency syndrome / C. D. Gaffney, M. J. Pagano, A. P. Kuker et al. // *Sex Med. Rev.* – 2015. – Vol. 3, № 4. – P. 298-315.
193. Osteoporosis is associated with high risk for coronary heart disease: a population-based cohort study / S. J. Chen, C. S. Lin, C. L. Lin, Kao C. H. // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, № 27. – e1146.
194. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification / N. Bucay, I. Sarosi, C. R. Dunstan et al. // *Genes. Dev.* – 1998. – Vol. 12, № 9. – P. 1260-1268.
195. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D / P. A. Price, H. H. June, J. R. Buckley, M. K. Williamson // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21, № 10. – P. 1610-1616.
196. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *ldlr(-/-)* mice / S. Morony, Y. Tintut, Z. Zhang et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, № 3. – P. 411-420.
197. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling

- osteoclastogenesis / H. Min, S. Morony, I. Sarosi et al. // *J. Exp. Med.* – 2000. – Vol. 192, № 4. – P. 463-474.
198. Owens, G. K. PlaQOmics leducq fondation trans-atlantic network defining the roles of smooth muscle cells and other extracellular matrix–producing cells in late-stage atherosclerotic plaque pathogenesis / G. K. Owens, G. Pasterkamp // *Circ. Res.* – 2019. – Vol. 124. – P. 1297-1299.
199. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells / N. Mody, F. Parhami, T. A. Sarafian, L. L. Demer // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 31. – P. 509-519.
200. Parhami, F. Role of lipids in osteoporosis / F. Parhami, A. Garfinkel, L. L. Demer // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 2346-2348.
201. Pasterkamp, G. Temporal shifts in clinical presentation and underlying mechanisms of atherosclerotic disease / G. Pasterkamp, H. M. den Ruijter, P. Libby // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2017. – Vol. 14. – P. 21-29.
202. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus / K. Yahagi, F. D. Kolodgie, C. Lutter et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2017. – Vol. 37, № 2. – P. 191-204.
203. Peripheral arterial disease and osteoporosis in older adults: the Rancho Bernardo Study / D. von Muhlen, M. Allison, S. K. Jassal et al. // *Osteoporosis Int.* – 2009. – Vol. 20, № 12. – P. 2071-2078.
204. Plaque morphology as predictor of late plaque events in patients with asymptomatic type 2 diabetes: a long-term observational study [Electronic Resource] / D. A. Halon, I. Lavi, O. Barnett-Griness et al. // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2018. – URL: doi: 10.1016/j.jcmg.2018.02.025 (date accessed: 25.05.2019).
205. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women / T. Yamaguchi, T. Sugimoto, S. Yano et al. // *Endocr. J.* – 2002. – Vol. 49. – P. 211-217.
206. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community / E. Hagström, P. Hellman, T. Larsson et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119, № 21. – P. 2765-2771.

207. Potential role for osteocalcin in the development of atherosclerosis and blood vessel disease [Electronic Resource] / A. Tacey, T. Qaradakhi, T. Brennan-Speranza et al. // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, № 10. – e1426. – URL: doi: 10.3390/nu10101426 (date accessed: 25.04.2019).
208. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality / L. J. Shaw, P. Raggi, E. Schisterman et al. // *Radiology*. – 2003. – Vol. 228. – P. 826-833.
209. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in comparison with calcium scoring and clinical risk scores / M. Hadamitzky, R. Distler, T. Meyer et al. et al. // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 16-23.
210. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography / A. S. Agatston, W. R. Janowitz, F. J. Hildner et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1990 – Vol. 15 – P. 827-832.
211. Quinolone-induced upregulation of osteopontin gene promoter activity in human lung epithelial cell line A549 / B. Shiratori, J. Zhang, O. Usami et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56, № 6. – P. 2868-2872.
212. Raggatt, L. J. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling / L. J. Raggatt, N. C. Partridge // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 33. – P. 25103-25108.
213. Raggi, P. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis / P. Raggi, G. M. Chertow, P. U. Torres // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 1327-1339.
214. Rajamannan, N. M. Osteocardiology. Cardiac bone formation / N. M. Rajamannan. – Springer, 2018. – 110 p.
215. Relations between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease / M. Tonelli, F. Sacks, M. Pfeffer et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 2627-2633.

216. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community / R. Dhingra, L. M. Sullivan, C. S. Fox et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167, № 9. – P. 879-885.
217. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenosis / J. A. Beckman, J. Ganz, M. A. Creager et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 1618-1622.
218. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses / J. A. Beckman, J. Ganz, M. A. Creager et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 1618-1622.
219. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men / A. Falahati-Nini, B. Lawrence Riggs, E. J. Atkinson et al. // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106, № 12. – P. 1553-1560.
220. Riggs, B. L. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption / B. L. Riggs // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106, № 10. – P. 1203-1204.
221. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P. M. Ridker, E. Danielson, F. A. Fonseca et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 31, № 359. – P. 2195-2207.
222. Sacks, M. S. Collagen fiber disruption occurs independent of calcification in clinically explanted bioprosthetic heart valves / M. S. Sacks, F. J. Schoen // *J. Biomed. Mater. Res.* – 2002. – Vol. 62. – P. 359-371.
223. Saliba, W. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment / W. Saliba, B. El-Haddad // *J. Am. Board Fam. Med.* – 2009. – Vol. 22, № 5. – P. 574-581.
224. Schoen, F. J. Bioprosthetic heart valve calcification: membrane – mediated events and alkaline phosphatase / F. J. Schoen, R. J. Levy // *Bone Miner.* – 1992. – Vol. 17, № 2. – P. 129-133.
225. Schoppet, M. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function / M. Schoppet, K. T. Preissner, L. C. Hofbauer // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22, № 4. – P. 549-553.

226. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease / S. Jono, Y. Ikari, A. Shioi et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 10. – P. 1192-1194.
227. Serum testosterone does not affect bone mineral density in postmenopausal women / D. Arpaci, F. Saglam, F. N. Cuhaci et al. // *Arch. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 59, № 4. – P. 292-296.
228. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients / G. M. Chertow, S. K. Burke, P. Raggi et al. // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62, № 1. – P. 245-252.
229. Short-term and long-term clinical impact of stent thrombosis and graft occlusion in the SYNTAX trial at 5 years: Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery trial / V. Farooq, P. W. Serruys, Y. Zhang et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – P. 2360-2369.
230. Specker, B. Vitamin D requirements during pregnancy / B. Specker // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 80 (suppl. 6). – P. 1740-1747.
231. Speer, M. Y. Regulation of vascular calcification / M. Y. Speer, C. M. Giachelli // *Cardiovasc. Pathol.* – 2004. – Vol. 13. – P. 63-70.
232. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study / S. Ehara, Y. Kobayashi, M. Yoshiyama et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, № 22. – P. 3424-3429.
233. Tankò, L. B. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women / L. B. Tankò, Y. Z. Bagger, C. Christiansen // *Calcif. Tissue Int.* – 2003. – Vol. 73, № 1. – P. 15-20.
234. Tesfamariam, B. Involvement of vitamin K-dependent proteins in vascular calcification [Electronic Resource] / B. Tesfamariam // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2019. – URL: doi: 10.1177/1074248419838501 (date accessed: 25.05.2019).
235. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes / V.

- Muraleedharan, H. Marsh, D. Kapoor et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 169. – P. 725-733.
236. TGF-beta and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify / K. E. Watson, K. Bostrom, R. Ravindranath et al. // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 93. – P. 2106-2113.
237. The association of testosterone, sex hormone-binding globulin, and insulin-like growth factor-1 with bone parameters in Korean men aged 50 years or older / H. J. Kim, H. S. Koo, Y. S. Kim et al. // *J. Bone Miner. Metab.* – 2017. – Vol. 35, № 6. – P. 659-665.
238. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques / H. Huang, R. Virmani, H. Younis et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1051-1056.
239. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques / H. Huang, R. Virmani, H. Younis et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1051-1056.
240. The role of PPAR γ in carbon nanotube-elicited granulomatous lung inflammation / I. Huizar, A. Malur, J. Patel et al. // *Respir. Res.* – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 7.
241. The SPIRIT V study: a clinical evaluation of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions / E. Grube, B. Chevalier, P. Smits et al. // *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* – 2011. – Vol. 4. – P. 168-175.
242. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease / G. Sianos, M. A. Morel, A. P. Kappetein et al. // *Eurointervention.* – 2005. – Vol. 1. – P. 219-227.
243. The updated NICE guidelines: cardiac CT as the first-line test for coronary artery disease / A. J. Moss, M. C. Williams, D. E. Newby et al. // *Curr. Cardiovasc. Imaging Rep.* – 2017. – Vol. 10, № 5. – P. 15.
244. Treatment practices and outcomes of patients with established peripheral arterial disease hospitalized with acute myocardial infarction in a community setting / F.

- A. Spenser, D. Lessard, C. Doubeni et al. // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 153. – P. 140-146.
245. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease / P. A. Marcovitz, H. H. Tran, B. A. Franklin et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96, № 8. – P. 1059-1063.
246. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis / M. J. Pletcher, J. A. Tice, M. Pignone et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164. – P. 1285-1292.
247. Vattikuti, R. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective / R. Vattikuti, D. A. Towler // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 286, № 5. – P. 686-696.
248. Vervlort, M. G. Mortality reduction by vitamin D receptor activation in end – stage renal disease: a commentary on the robustness of current data / M. G. Vervlort, J. W. R. Twisk // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 703-706.
249. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials / S. M. Boekholdt, G. K. Hovingh, S. Mora et al. // *JACC.* – 2014. – Vol. 5, № 64. – P. 485-494.
250. Volumetric BMD and vascular calcification in middle-aged women: the Study of Women's Health Across the Nation / G. N. Farhat, J. A. Cauley, K. A. Matthews et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2006. – Vol. 21, № 12. – P. 1839-1846.
251. Wicox, J. N. Expression of multiple isoforms of nitric oxide synthase in normal and atherosclerotic vessels / J. N. Wicox, R. R. Subramanian, C. L. Sundel // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 2479-2488.
252. Witztum, J. L. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis / J. L. Witztum, D. Steinberg // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 88. – P. 1785-1792.
253. Yeap, B. B. Androgens and cardiovascular disease / B. B. Yeap // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2010. – Vol. 17. – P. 269-276.
254. Zitterman, A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence / A. Zitterman // *Br. J. Nutr.* – 2003. – Vol. 89. – P. 552-572.