

На правах рукописи



**Хрячкова Оксана Николаевна**

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

**14.03.03 – Патологическая физиология**

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Иркутск – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

**Научный руководитель**

**Григорьев Евгений Валерьевич,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Полонская Яна Владимировна** – доктор биологических наук, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, старший научный сотрудник (г. Новосибирск)

**Семицкий Игорь Жанович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.038.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и на сайте: <http://health-family.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

**Ученый секретарь**  
диссертационного совета  
доктор биологических наук



**Гребенкина Людмила Анатольевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 [Лутай, 2017; Nishkumay, 2016]. Сформировалась обоснованная точка зрения, что атеросклероз и остеопороз являются коморбидными заболеваниями, имеющими общие этиологические факторы риска и прогрессирования [Насонов, 2002; Хамерман, 2008; Полонская, 2016; Libby, 2015].

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 [Budoff, 2011]. Так, у женщин с остеопорозом и патологическими переломами отмечено увеличение распространенности кальцификации аорты и коронарных артерий [Алексеева, 2016].

Известно, что атеросклеротическое поражение артерий нередко сопровождается кальцификацией неоинтимы [Cailleaux, 2019]. Объем коронарного кальция может варьироваться 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 [Maldonado, 2012]. 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 при ишемической болезни сердца (ИБС) [Козлов, 2012]. В настоящее время нет единого представления о патофизиологической роли коронарного кальциноза у пациентов как с

доклиническими формами атеросклероза, так и с установленным диагнозом ишемической болезни сердца [Барбараш, 2016].

Наиболее обсуждаемыми факторами, вызывающими нарушения минеральной плотности костной ткани и развитие внекостной кальцификации, являются биохимические маркеры, связанные с регуляцией уровня кальция и фосфора: витамин D, паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин, остеокальцин, остеопонтин, остеопротегерин [Цурко, 2009; Кутихин, 2015]. Однако до настоящего времени остаются неизученными механизмы образования патологических очагов эктопической минерализации, включая отложение коронарного кальция, а также взаимосвязь маркеров кальцификации коронарных артерий и нарушений метаболизма костной ткани (МПК) [Hyder, 2009; Song, 2012]. Нет общепринятого представления о связи показателей андрогенного статуса с процессами атерокальциноза, а также с нарушениями МПК у мужчин пресенильного возраста [Зыков, 2018; Jones, 2007].

В настоящее время 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 [Кашталап, 2016].

### **Степень разработанности темы исследования**

Вопросами изучения коронарной и клапанной кальцификации, ее регуляции и оценкой факторов, провоцирующих ее развитие, занимался целый ряд зарубежных и отечественных патологов [Барбараш, 2011; Кутихин, 2015; Рагино, 2016; Сагаловски, 2016; Alexopoulos, 2009; Vadimon, 2012; Rajamannan, 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, 2007; Budoff, 2011]. Определено, что в общей популяции показатели коронарного кальция могут рассматриваться в качестве дополнительного фактора, повышающего риск развития сердечно-сосудистых событий в будущем. Совместное изучение коронарного атеросклероза и остеопороза привело к установлению выраженной связи между этими двумя

состояниями у женщин в постменопаузальном периоде [Насонов, 2002; Цурко, 2009; Раскина, 2014; Сагаловски, 2016; Crepaldi, 2009; Anagnostis, 2009]. 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 пресенильного возраста.

### **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 КА.

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 (ЩФ), а тяжелый коронарный кальциноз ассоциирован с повышением концентрации фосфора и ЩФ.

Установлена значимая обратная связь между уровнем липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) 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 ПТГ и обратная связь с показателями метаболизма липидов и углеводов – инсулином и триглицеридами (ТГ).

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**

Сформулированы 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 «остеокоронарной» 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, 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 остеокоронарной 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 результатов 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)», 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.

### **Внедрение 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». 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.

### **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, последующем анализе полученных данных и статистической обработке результатов исследования. Автор самостоятельно сформулировал цель и задачи исследования, написал все главы диссертации, провел анализ литературных данных по теме диссертации и участвовал 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».

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.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», главы «Результаты исследования и их обсуждение»), 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.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Объект исследования**

Настоящее одноцентровое, одномоментное исследование выполнено на основе данных регистра коронарного шунтирования на базе НИИ КПССЗ. Из 680 пациентов исходной выборки регистра были отобраны для наблюдения 111 мужчин, госпитализированных с клиникой стабильной ИБС для проведения коронарного шунтирования с использованием искусственного кровообращения. 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.

Не включались больные с тяжелой коморбидной патологией (сахарный диабет 2-го типа не был критерием исключения). 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.

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Значения
Возраст, лет, Me (LQ; UQ)	61 (55; 65)
Курение, n (%)	66 (59,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	101 (91,0)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	88 (79,3)
Инсульт, n (%)	6 (5,4)
СД 2-го типа, n (%)	20 (18,0)
Фракция выброса левого желудочка, %, Me (LQ; UQ)	57 (48; 63)
Стенозы брахиоцефальных артерий более 50 %, n (%)	20 (18,0)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me (LQ; UQ)	27,5 (24,8; 29,4)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Me (LQ; UQ)	103 (85; 123)

### Дизайн исследования

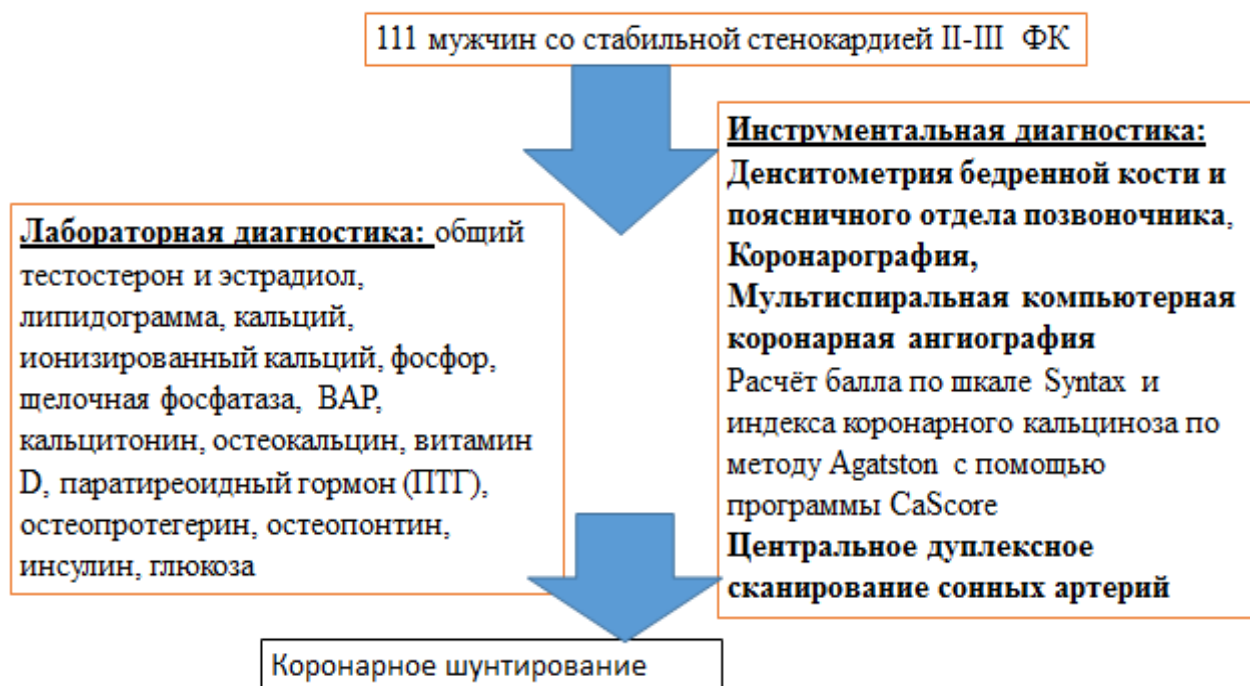


Рисунок 1 – Дизайн одноцентрового, одномоментного исследования

С целью 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 во время проведения планового профосмотра в 2011 г.

### **Методы исследования**

**Лабораторные исследования.** 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 К<sub>3</sub>ЭДТ. Далее пробирки с кровью центрифугировали при 2 600 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 -40 °С. Плазма крови использовалась для определения концентрации остеопонтинина.

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 (паратиринина, ПТГ), костного изофермента щелочной фосфатазы (ВАР), 25-ОН витамина D, кальцитонина, остеокальцина, остеопротегерина, остеопонтинина, 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.

**Инструментальное обследование** состояло из двух частей: первая – оценка МПК; вторая – определение индекса коронарного кальция (CaScore) с помощью мультиспиральной компьютерной томографии КА; прямая

рентгенологическая визуализация коронарных артерий с помощью коронароангиографии и непрямая ультразвуковая визуализация сонных артерий с помощью центрального дуплексного сканирования.

**Статистическая обработка результатов исследования** проводилась с помощью программ Statistica 6.0 (InstallShield Software Corporation, 1984–2001, США) и SPSS 17 (Statistical Package for the Social Sciences). 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.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Связь коронарного атеросклероза и кальциноза у мужчин при ишемической болезни сердца**

Большинство (69, 62,2 %) пациентов характеризовались наличием многососудистого коронарного атеросклероза (поражение всех 3 КА). Промежуточное (двухсосудистое) поражение КА было детектировано у 26 (23,4 %) пациентов, а изолированное поражение любой из КА отмечено у 16 (14,4 %) пациентов. Тяжелый и очень тяжелый коронарный атеросклероз по данным шкалы SYNTAX выявлен у 50 (45 %) обследованных пациентов (таблица 2).

Таблица 2 – Тяжесть поражения коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца по шкале SYNTAX score

Риск по шкале SYNTAX score	Значение, n (%)
>32 баллов (крайне тяжелое поражение)	17 (15,4)
22–32 балла (тяжелое поражение)	33 (29,7)
0–21 балл (умеренное поражение)	61 (54,9)

У большинства 104 (93,7 %) пациентов с ИБС присутствовал коронарный кальциноз, при этом превалировала его тяжелая форма – 65 (58,6 %) пациентов, индекс CaScore > 400. Не было выявлено связи количественных и качественных показателей тяжести коронарного атеросклероза с тяжестью коронарного кальциноза по индексу CaScore, который, однако, был достоверно более низким у пациентов с ИБС и изолированным поражением одной КА (таблица 3).

Таблица 3 – Тяжесть коронарного кальциноза по CaScore и количественные характеристики атеросклероза коронарных артерий

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

Таким образом, коронарный атеросклероз и кальцификация атеросклеротических бляшек связаны между собой и имеют прогрессирующее однонаправленное развитие.

**Связь показателей тяжести коронарного атерокальциноза с нарушениями липидного и углеводного обмена биомаркерами фосфорно-кальциевого обмена и показателями метаболизма костной ткани у мужчин при ишемической болезни сердца**

По результатам корреляционного анализа выявлена прямая слабая связь (0,171,  $p=0,016$ ) между концентрацией ХС ЛПВП и индексом CaScore, а также обратная связь между ХС ЛПВП и количественной характеристикой тяжести коронарного атеросклероза. Концентрация ионизированного кальция у

пациентов с ИБС составила 0,41 [0,37; 0,91] ммоль/л, что было ниже уровня у здоровых лиц в 2,8 раза. У всех мужчин с ИБС в исследовании был выявлен дефицит витамина D (уровень < 30 нмоль/л). Медиана концентраций витамина D составила 23,38 (19,09–26,64) нмоль/л, что было в 2 раза ниже значений здоровых лиц. Это подтверждает участие факторов метаболизма костной ткани в атерогенезе. При разделении пациентов на подгруппы в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза у пациентов с его тяжелой формой по шкале SYNTAX были выявлены в 2,1 раза более высокие значения ионизированного кальция и в 1,97 раза более высокие значения ЩФ, чем в группе с менее тяжелым атеросклеротическим поражением КА, что свидетельствует о вовлечении в процессы кальцификации КА биомаркеров костной резорбции. В группе пациентов с тяжелым коронарным кальцинозом были значимо более высокие значения фосфора (в 1,1 раза, на 10 %) и ЩФ (в 2,3 раза, на 130 %). Выявлены прямые корреляционные связи между концентрацией ионизированного кальция в крови и количеством пораженных атеросклерозом КА ( $r=0,58$ ;  $p=0,01$ ), 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.

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

По данным денситометрии бедренной кости более чем у половины (58, 52,2 %) больных с ИБС мужского пола рентгенологически был выявлен остеопенический синдром, у 32 (29 %) пациентов – остеопороз (рисунок 2). Суммарно нарушения МПК различной степени выраженности выявлены у большинства (81 %) обследованных пациентов мужского пола с ИБС.

Выявлена значимая обратная корреляционная связь между значениями индекса CaScore и МПК ( $r=-0,25$ ,  $p=0,007$ ). Это свидетельствует о наличии общих патогенетических механизмов формирования коронарного кальциноза и остеопенического синдрома. При этом значимой связи рентгенологических показателей МПК с тяжестью коронарного атеросклероза не выявлено.

Выявлено увеличение индекса CaScore с нарастанием тяжести проявлений остеопенического синдрома (таблица 4).

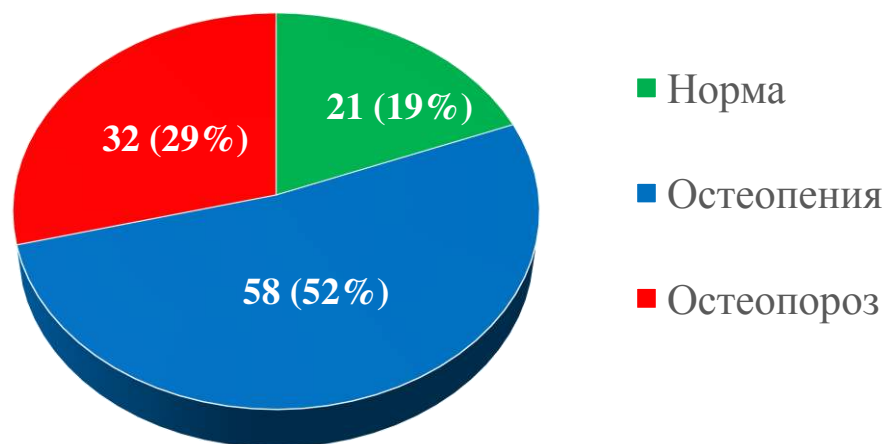


Рисунок 2 – Частота выявления остеопенического синдрома/остеопороза у пациентов с ишемической болезнью сердца мужского пола

Таблица 4 – Частота выявления тяжелого коронарного атеросклероза и кальциноза в зависимости от показателей минеральной плотности кости, n (%)

Фактор риска	Нет снижения плотности (n=21)	Остеопения (n=58)	Остеопороз (n=32)	p
CaScore >400, n (%)	7 (33,3)	34 (58,6)	23 (71,9)	$\chi^2=7,76$ <b>p=0,02</b>
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

Определена тенденция к увеличению значений концентрации остеокальцина при нарастании тяжести остеопенического синдрома на 46 % [14,84 (10,75; 18,53) нг/мл у пациентов с нормальной МПК и 21,56 (14,54; 32,16) при остеопорозе, (p=0,054)]. Корреляционный анализ выявил значимую обратную связь (r=-0,23, p=0,017) между концентрацией остеокальцина и показателями МПК. Процессы коронарной кальцификации и снижения МПК

протекают однонаправленно и имеют общие биохимические маркеры, включая повышение уровня остеокальцина.

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

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). Выявлена 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. Также была выявлена связь общего тестостерона с ТГ ( $r=-0,33$ ;  $p=0,046$ ). Обратная связь концентрации общего тестостерона с уровнем ТГ может объясняться ингибирующим эффектом тестостерона на активность липопротеинлипазы, ответственной за разрушение циркулирующих ТГ. Известно, 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, факторы андрогенного статуса могут оказывать опосредованное влияние на коронарный кальциноз за счет участия в формировании проатерогенного метаболического состояния.



**Разработка концептуальной схемы патогенеза «остеокоронарной» коморбидности у мужчин с ишемической болезнью сердца с включением общих патогенетических факторов формирования коронарного кальциноза, атеросклероза и нарушений минеральной плотности костной ткани**

Общими патогенетическими факторами формирования атерокальциноза и остеопороза у мужчин с ИБС являются: низкий уровень витамина D и ионизированного кальция (в 2,8 раза ниже, чем у здоровых), а также повышение уровня щелочной фосфатазы (на 130 %), фосфора (на 10 %) и остеокальцина (на 46 %). Такое ассоциативное патологическое состояние способствует формированию и прогрессированию атеросклероза, развитию внекостной (коронарной) кальцификации атеросклеротических бляшек и снижению МПК. Разработанная концептуальная патогенетическая модель взаимодействия атерогенеза и метаболизма костной ткани может быть названа «остеокоронарной» коморбидностью (рисунок 3).

При этом исходный дефицит витамина D является фактором, непосредственно определяющим скорость формирования остеопенического синдрома, атерогенеза и развития коронарного кальциноза. Проявления субклинического андрогенного дефицита (мужского гипогонадизма), которые также встречаются у пациентов мужского пола с ИБС, способствуют формированию проатерогенного статуса (повышение ТГ) 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 ЩФ) 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. 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.



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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Публикации в научных журналах, рекомендованных ВАК

1. 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, Т. А. Раскина, И. А. Шибанова, А. А. Новицкая, О. Н. Хрячкова, А. А. Воронкина // **Атеросклероз**. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 5–13.

2. 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.

3. 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. Barbarash, N. Lebedeva, A. Kokov, A. Navitskaya, O. Hryachkova, A. Voronkina, T. Raskina, V. Kashtalap, A. Kutikhin, I. Shibanova // **Heart, Lung and Circulation**. – 2016. – Vol. 25, № 7. – P. 691–697. doi: 10.1016/j.hlc.2016.02.002 (**Web of Science, Scopus**).

4. Osteopenic syndrome and markers of calcium and phosphate metabolism in patients with coronary artery disease / A. N. Kokov, A. S. Golovkin, V. L. Masenko, O. N. Khryachkova, E. B. Malyuta, O. L. Barbarash // **Panminerva Medica**. – 2016. – Vol. 58, № 4. – P. 253–262 (**Scopus**).

5. Increased Serum Parathyroid Hormone, Osteocalcin and Alkaline Phosphatase Are Associated with a Long-Term Adverse Cardiovascular Outcome after Coronary Artery Bypass Graft Surgery / O. Barbarash, M. Zykov, V. Kashtalap, O. Hryachkova, A. Kokov, O. Gruzdeva, I. Shibanova, A. Kutikhin. // **Diagnostics**. – 2019. – Vol. 9, № 4. – P. 143. doi: 10.3390/diagnostics9040143 (**Web of Science Q2**).

6. Динамика коронарной кальцификации и ее связь с клиническим течением ишемической болезни сердца и остеопеническим синдромом / М. В. Зыков, О. Н. Хрячкова, В. В. Кашталап, И. С. Быкова, А. Н. Коков, И. А. Шибанова, О. Л. Барбараш // **Кардиология**. – 2019. – Т. 59, № 4. – С. 12–20 (**Web of Science Q4**).

### Публикации в научных журналах

7. 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. 22, № 1. – С. 5–14.

8. Связь нарушений липидного обмена с тяжестью и характером поражения коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца / А. А. Новицкая, О. Н. Хрячкова, В. В. Кашталап, О. В. Груздева, И. А. Шибанова, А. А. Коков // Медицина в Кузбассе. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 63–68.

9. Связь нарушений липидного, фосфорно-кальциевого обмена, степени поражения коронарных артерий и остеопении у пациентов с ишемической болезнью сердца пожилого возраста / О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап, М. В. Зыков, О. Н. Хрячкова, А. А. Новицкая, А. Н. Коков, И. А. Шибанова, Т. А. Раскина // Креативная кардиология. – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 117–127.

10. Связь концентрации остеопонтинина с тяжестью коронарного атеросклероза и остеопенического синдрома у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца / О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап, М. В. Зыков, А. А. Новицкая, О. Н. Хрячкова, А. Н. Коков, А. В. Воронкина, И. А. Шибанова, Т. А. Раскина // Атеросклероз и дислипидемии. – 2016. – Т. 25, № 4. – С. 40–48.

11. Кашталап, В. В. Статины и остеопороз / В. В. Кашталап, О. Н. Хрячкова, О. Л. Барбараш // Креативная кардиология. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 317–323.

12. Шибанова, И. А. Использование биомаркеров фосфорно-кальциевого обмена для диагностики и риск-стратификации пациентов с ишемической болезнью сердца / И. А. Шибанова, О. Н. Хрячкова // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 20. – С. 1409–1414.

13. Связь показателей костного ремоделирования, минеральной плотности костной ткани и тяжести коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца / Т. А. Раскина, М. В. Летаева, А. В. Воронкина, Е. Б. Малюта, О. Н. Хрячкова, О. Л. Барбараш // Современная ревматология. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 26–32.

14. Тестостерон и атеросклероз: есть ли связь? / В. В. Кашталап, О. Н. Хрячкова, И. А. Шибанова, О. Л. Барбараш // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 4. – С. 4–7.

15. Связь тестостерона с показателями минерально-костного обмена и метаболического синдрома у мужчин / М. В. Зыков, О. Н. Хрячкова,

В. В. Кашталап, И. А. Шибанова, О. Л. Барбараш // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 4. – С. 53–59.

16. Биохимические маркеры костного метаболизма у мужчин с ишемической болезнью сердца / А. В. Воронкина, Т. А. Раскина, Е. Б. Малюта, М. В. Летаева, О. Н. Хрячкова, А. Н. Коков, О. Л. Барбараш // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – Т. 1, № 1. – С. 26–32.

### **Методические рекомендации**

17. Применение показателей коронарного кальциноза и метаболизма костной ткани в оценке клинической тяжести и прогноза у пациентов мужского пола с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом: метод. рекомендации для врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, рентгенологов / О. Л. Барбараш, А. А. Новицкая, В. В. Кашталап, О. Н. Хрячкова, В. Л. Масенко, А. Н. Коков. – Кемерово: КОМИАЦ, 2016. – 36 с.

### **Монография**

18. Патогенетические механизмы формирования коморбидности при ишемической болезни сердца: атерокальциноз, почечная дисфункция и минеральнокостные нарушения / О. Л. Барбараш, М. В. Зыков, О. Н. Хрячкова [и др.]. – Новосибирск: Наука, 2019. – 228 с. ISBN 978-5-02-038842-0.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ИБС	– ишемическая болезнь сердца
КА	– коронарная артерия
КАГ	– коронарная ангиография
МПК	– минеральная плотность кости
ПТГ	– паратиреоидный гормон
СД	– сахарный диабет
ТГ	– триглицериды
ФК	– функциональный класс
ХС ЛПВП	– холестерин липопротеиды высокой плотности
ХС ЛПНП	– холестерин липопротеиды низкой плотности
ЩФ	– щелочная фосфатаза

Подписано в печать 21.11.2019. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная № 1.  
Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,2. Тираж 100 экз. Заказ № 234

-----  
Адрес издательства и типографии ООО «АИ «Кузбассвузиздат»:  
650991, Кемеровская область, г. Кемерово, пр. Советский, 60Б.  
Тел. 8 (3842) 36-36-00. E-mail: 58293469@mail.ru, vuzizdat@gmail.com



