

# Кардиологический ВЕСТНИК

---

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

---



Том VII (XIX)

№ 1

2012

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС

---

---

# Кардиологический ВЕСТНИК

---

---

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

---

---

Основан в 1987 г. как БЮЛЛЕТЕНЬ ВКНЦ АМН СССР  
• Возобновлен в 2006 г. •

---

№ 1

Том VII (XIX)  
2012

Включен в перечень ВАК и рекомендован для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.  
Представлен в Российском индексе научного цитирования

***Редакционная коллегия:***  
**Главный редактор Е.И.Чазов**

Ф.Т.Агеев, Р.С.Акчурин, Ю.А.Карпов (заместитель главного редактора),  
С.П.Голицын, О.М.Елисеев (ответственный секретарь), В.И.Капелько, В.В.Кухарчук,  
В.З.Ланкин, С.Н.Наконечников (ответственный секретарь), А.Н.Рогоза,  
Л.В.Розенштраух, М.Я.Руда, В.Е.Синицын, В.Н.Смирнов, И.Е.Чазова

Зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати  
Reg. номер: ПИ № ФС 77-24371. Тираж 3000 экз.  
© Медиа Медика, 2012

Адрес редакции: Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15 А, РКНПК МЗиСР РФ  
Тел.: 414-65-64, 414-65-60  
E-mail: dubrovo@list.ru  
www.cardioweb.ru

## Содержание

### Актуальная тема

*Е.В.Ощепкова, В.А.Дмитриев, В.И.Гриднев,  
П.Я.Довгалецкий, Ю.А.Карпов*

Трехлетний опыт работы регистра больных с острым коронарным синдромом в региональных сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях

### Оригинальные статьи

*О.В.Степанова, А.В.Чадин, Т.Г.Куликова,  
В.П.Масенко, С.Н.Терещенко*

Роль Rho-ассоциированной киназы в формировании миофибрилл и сократимости кардиомиоцитов

*И.П.Дробкова, С.П.Веселова, В.С.Жданов*

Влияние статинов на морфологические структуры нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий сердца при хронической ИБС (морфометрическое исследование)

*В.З.Ланкин, А.К.Тихазе, Е.М.Кумскова*

Захват культивируемыми моноцитами-макрофагами человека липопротеидов низкой плотности, обогащенных первичными и вторичными продуктами свободнорадикального окисления липидов

### Клинические наблюдения

*А.С.Коллегаев, Д.И.Черкашин, Б.А.Руденко,  
А.А.Ширяев, Р.С.Акчури*

Коронарное шунтирование при рецидиве стенокардии, развившемся после коронарного стентирования

*Д.Р.Олисаева, О.А.Фомичева, Ю.А.Карпов,  
О.Ю.Ненасева, В.П.Васильев, А.А.Ширяев,  
П.С.Дыдыкина, Т.М.Решетняк, Е.Л.Насонов*

Коронарное шунтирование у больной системной красной волчанкой (клинический случай)

*М.В.Ежов, Л.А.Егорова, М.С.Сафарова, М.Г.Митрошкин,  
О.И.Афанасьева, И.М.Меднис, В.В.Кухарчук, Г.А.Коновалов,  
С.Н.Покровский*

Регрессия коронарного атеросклероза после афереза липопротеида  $\alpha$  у молодого мужчины с ишемической болезнью сердца (клинический случай)

### Обзоры

*Я.В.Шиголева, С.Н.Терещенко, Л.Е.Самойленко, В.Б.Сергиенко*  
Радионуклидные методы исследования при оценке перфузии и симпатической активности миокарда у больных гипертрофической кардиомиопатией

*А.А.Сафиуллина, О.Ю.Нарусов, М.А.Шария, Г.А.Ширяев,  
Е.Н.Алаева, А.Ю.Щедрина, А.А.Скворцов, С.Н.Терещенко*  
Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике воспалительных заболеваний миокарда

*Р.С.Акчури, Т.Э.Имаев, А.Е.Комлев, И.А.Покидкин*  
Гибридная сердечно-сосудистая хирургия – интеграция специализации в хирургии сердца и сосудов на рубеже веков

*И.В.Барينو, Е.М.Середенина, Я.А.Орлова, Ф.Т.Агеев*  
Механизмы взаимосвязи остеопороза с сердечно-сосудистыми заболеваниями

*К.Ю.Митрофанов, А.В.Желанкин, М.А.Сазонова,  
И.А.Собенни, А.Ю.Постнов*  
Хронические заболевания невоспалительного генеза и мутации митохондриального генома человека

### Инструкция для авторов

## Contents

### Topical theme

- 5 *E.V.Oscephkova, V.A.Dmitriev, V.I.Gridnev,  
P.Ia.Dovgalevsky, Yu.A.Karpov*  
The Three-year experience  
of the Russian acute coronary syndrome  
Registry in the some acute care hospitals

### Original articles

- 10 *O.V.Stepanova, A.V.Cbadin, T.G.Kulikova,  
V.P.Masenko, S.N.Tereschenko*  
The role of Rho-associated protein kinase  
in myofibrillogenesis and cardiomyocyte contractility
- 14 *I.P.Drobkova, S.P.Veselova, V.S.Zhdanov*  
Effects of Statins on Morphological Structures  
of Unstable Coronary Atherosclerotic Plaques in Chronic  
Ischemic Heart Disease (A Morphometrical Study)
- 18 *V.Z.Lankin, A.K.Tikbaze, E.M.Kumskova*  
Uptake of lipohydroperoxide-rich  
and malonyldialdehyde-modified low-density lipoproteins  
by human macrophages

### Clinical observations

- 23 *A.S.Kolegaev, D.I.CHerkasbin, B.A.Rudenko,  
A.A.Sbiryayev, R.S.Akcburin*  
CABG after PCI, clinical case for changing standard  
of surgical treatment
- 27 *D.R.Olisaeva, O.A.Fomicheva, Yu.A.Karpov,  
O.Yu.Nenasbeva, A.A.Sbiryayev, V.P.Vasilev,  
P.S.Didikina, T.M.Resbetnyak, E.L.Nasonov*  
Coronary artery bypass grafting in patients with systemic lupus  
erythematosus (case report)
- 31 *M.V.Ezhov, L.A.Egorova, M.S.Safarova, M.G.Mitrosbkin,  
O.I.Afanasieva, I.M.Mednis, V.V.Kukbarchuk, G.A.Konavalov,  
S.N.Pokrovsky*  
Lipoprotein  $\alpha$  apheresis for coronary atherosclerosis regression in young  
CHD patient: a case report.

### Review

- 35 *Ya.V.Schigoleva, S.N.Tereschenko, L.E.Samoylenko, V.B.Sergienko*  
Radionuclide imaging methods in the evaluation of the myocardial  
perfusion and sympathetic activity as the patients witch a hypertrophic  
cardiomyopathy
- 41 *A.A.Safiullina, O.U.Narusov, M.A.Sbaryiya, G.A.Sbiryayev,  
E.N.Alaeva, A.U.Schedrina, A.A.Skvortsov, S.N.Tereschenko*  
The role of magnetic resonance imaging in diagnosis of inflammatory  
myocardial diseases
- 47 *R.S.Akcburin, T.E.Imaev, A.E.Komlev, I.A.Pokidkin*  
Hybrid cardio-vascular surgery – integration of specialization  
in surgery of the heart and blood vessels at the turn of the centuries
- 51 *I.V.Barinova, E.M.Seredenina, Ia.A.Orlova, F.T.Ageev*  
Mechanisms of relationship between osteoporosis and cardiovascular  
disease
- 57 *K.Y.Mitrofanov, A.V.Zbelankin, M.A.Sazonova, I.A.Sobenin,  
A.Y.Postnov*  
Chronical diseases of non-inflammatory genesis and mitochondrial  
genome mutations

### 62 Instructions to authors

И.В.Барина, Е.М.Середенина, Я.А.Орлова, Ф.Т.Агеев

## Механизмы взаимосвязи остеопороза с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

### Аннотация

В обзоре обсуждается взаимосвязь между остеопорозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в основе которой лежит общность их этиологии и патогенеза. Одним из ключевых связующих звеньев этих двух состояний может быть увеличение жесткости артерий в результате развития атеро- и артериосклероза. Указывается на необходимость комбинированной оценки состояния костной ткани и сердечно-сосудистой системы у пациентов с общими факторами риска.

**Ключевые слова:** остеопороз, кальцификация артерий, атеросклероз, артериосклероз, сердечно-сосудистые заболевания.

### Mechanisms of relationship between osteoporosis and cardiovascular disease

IV.Barinova, EM.Seredenina, IaA.Orlova, FT.Ageev

### Annotation

In this review discuss the relationship between osteoporosis and cardiovascular disease based on their common etiology and pathogenesis. One link of these conditions may be elevated arterial stiffness as a result of athero- and arteriosclerosis. Also indicates the need for combined evaluation of bone tissue and cardiovascular system in patient with common risk factors.

**Key words:** osteoporosis, arterial calcification, atherosclerosis, arteriosclerosis, cardiovascular disease.

### Сведения об авторах

Барина Ирина Владимировна – мл. науч. сотр. научно-диспансерного отдела ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: +7(495)414-68-14

Середенина Елена Михайловна – ст. науч. сотр. научно-диспансерного отдела ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

Орлова Яна Артуровна – д-р мед. наук, зав. отд. консультативно-поликлинического отдела ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

Агеев Фаиль Таитович – д-р мед. наук, проф., руководитель научно-диспансерного отдела ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

Остеопороз (ОП) – это заболевание, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска ее переломов. Прочность кости зависит от минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и ее качества (архитектоники, обмена, накопления повреждений, минерализации). Частота выявления ОП в последние десятилетия постоянно увеличивается. При денситометрическом обследовании лиц в возрасте 50 лет и старше в России он выявляется у каждой третьей женщины и каждого пятого мужчины. Социальная значимость ОП определяется его осложнениями – переломами позвонков и костей периферического скелета, обуславливающими значительное повышение заболеваемости, инвалидизации и смертности лиц пожилого возраста и большие материальные затраты на лечение и реабилитацию. Наиболее тяжелые медико-социальные последствия обусловлены переломами проксимального отдела бедренной кости, при которых смертность в течение 1 года в России составляет от 30,8 до 35,1%, причем из выживших 78% пациентов спустя год и 65,5% после 2 лет травмы нуждаются в постоянном уходе [1].

В последнее время активно изучается взаимосвязь ОП с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Показано, что относительный риск смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний в течение 17 лет после наступления менопаузы увеличивается в 2,3 раза [2]. Наличие хотя бы одного позвоночного пере-

лома или ОП по результатам денситометрии приводит к трехкратному увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3]. Снижение МПКТ проксимального отдела бедра значительно повышает риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) [4]. У пожилых женщин снижение МПКТ костей предплечья достоверно ведет к повышению смертности от инсульта, не связанной с травмами [5]. У женщин риск развития первого инсульта увеличивается в 1,9 раза при снижении МПКТ шейки бедра на 1 стандартное отклонение [6].

Одним из механизмов повышения частоты ССО и смертности является увеличение жесткости артерий [7–9], оценку которой проводят по скорости пульсовой волны (СПВ) [10]. Следует отметить, что выявлена отрицательная обратная связь между МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедра и повышением СПВ у женщин в постменопаузальный период [11–14], а также у пациентов, находящихся на гемодиализе [15].

Эластические свойства артериальной стенки во многом зависят от ее физико-химических свойств, поперечных связей эластина, коллагена, гладкомышечных клеток и гликопротеинов [16]. Изменение их состава в результате кальцификации приводит к увеличению сосудистой ригидности [17]. Доказано, что процессы кальциноза артерий и минерализации костной ткани (КТ) схожи. В сосудистой стенке есть клетки, способные при определенных условиях трансформироваться в

остеобластоподобные с последующим формированием костного матрикса и его минерализацией. Есть множество субстанций, участвующих как в минерализации кости, так и сосудистой стенки, к которым относятся костные морфогенные белки, матриксный Gla-белок (MGP), остеоопонтин, остеокальцин, система RANK/RANKL/остеопротегерина (ОПГ) и др. [18–21]. Однако только три экспериментальные модели приводят к развитию кальцификации медиального слоя артерий и ОП: отсутствие генов ОПГ [22], Klotho [23], а также MGP, при котором также развивается хрящевая метаплазия сосудистой стенки [24].

Известны два типа отложения кальциевых депозитов в стенку артерий: кальцификация интимы – атеросклероз и меди (отложение кальция в средний слой сосудистой стенки – артериосклероз) [18], которые приводят к увеличению жесткости артерий [25–28]. Это в свою очередь приводит к развитию атеро- и артериосклероза [26, 29]. Оба процесса, вероятно, потенцируют друг друга, усугубляя поражение стенки артерии. Неоднозначным остается ответ на вопрос о влиянии отложения кальциевых депозитов в атеросклеротической бляшке (АСБ) на ее стабильность. Поверхностные узлы кальцификации увеличивают риск ее разрыва [30], тогда как распространенная кальцификация приводит к значимому снижению напряжения в фиброзной покрышке и стабилизации поражения. Показано, что АСБ, имеющая плотную кальцинированную покрышку, почти в 5 раз устойчивее к разрывам, чем нормальная сосудистая стенка или мягкая АСБ [31–33]. Внутрисосудистые ультразвуковые исследования показали, что при остром коронарном синдроме содержание кальция в нестабильной АСБ меньше, чем при стабильной стенокардии [34].

Такое разделение на типы кальцификации является достаточно условным с учетом отсутствия возможности их неинвазивной дифференцировки (кроме гистологических методов). Часто у одного и того же пациента присутствует несколько факторов, влияющих на развитие атеросклероза и медиакальциноза, и оба типа встречаются одновременно. Вероятно, можно говорить о преимущественном типе кальцификации в том или ином сосудистом бассейне.

При выявлении кальцинированных АСБ в сонных артериях увеличен риск как внепозвонковых, так и позвонковых переломов [35, 36]. У женщин с ОП чаще выявляются каротидный атеросклероз [37] и кальцинированные АСБ в сонных артериях [14]. Низкая МПКТ проксимального отдела бедра является маркером тяжелого атеросклероза у пожилых женщин [38]. Прогрессированию кальцификации аорты сопутствует дальнейшая потеря КТ [39, 40]. У пациентов с более выраженным кальцинозом аорты повышен риск развития ОП и переломов [41–44] и отмечается уменьшение МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедра [41–43]. Выявлена прямая взаимосвязь между риском развития ИБС (по Фремингемской шкале) и снижением МПКТ у женщин. Это указывает на необходимость проведения пожилым женщинам денситометрии для выявления снижения костной массы и своевременного начала лечения [45]. Однако взаимосвязь ОП только с выявлением АСБ в коронарных артериях (т.е. нали-

чием атеросклероза) неоднозначна как по данным компьютерной томографии [46–48], так и по результатам коронарной ангиографии [49, 50].

Таким образом, не исключается взаимосвязь ОП с артериосклерозом как за счет поражения сосудов почек и сопутствующего нарушения метаболизма витамина D, так и за счет вовлечения сосудов самой кости с последующей ишемией и стимулированием процессов гормоно- и цитокинозависимого костного ремоделирования [51]. Однако в то же время у пациентов с ОП чаще встречается поражение артерий нижних конечностей [38, 52], кальциноз артерий молочных желез [53].

Разнонаправленность изменений в содержании кальция в сосудистой стенке (кальцификация) и КТ (снижение минеральной плотности) требует дальнейшего изучения. Механизмами, способствующими этому, могут быть старение, дефицит эстрогенов, воспаление, накопление окисленных липидов.

**Старение.** В 1976 г. была предложена теория возрастных изменений сосудистой стенки, заключающаяся в утомлении эластических волокон и пластин в ее медиальном слое в результате повторяющегося циклического напряжения, приводящая к их истончению и появлению разрывов [54]. Помимо механического влияния с возрастом развивается эндотелиальная дисфункция, увеличивается выработка молекул адгезии, провоспалительных цитокинов и хемокинов, происходит накопление конечных продуктов гликирования, что приводит к ремоделированию сосудистой стенки и дополнительному повреждению эластических волокон (фрагментации). Фрагментация эластина и накопление псевдоэластина приводят к эластокальцинозу медиального слоя артерий, который можно рассматривать как компенсаторный защитный механизм, стабилизирующий волокна эластина и фибриллина, поддерживающий их целостность. Но, с другой стороны, сам эластокальциноз является важным фактором развития фрагментации волокон в результате увеличения жесткости сосуда [16, 29, 55].

Старение КТ сопровождается уменьшением ее количества за каждый цикл костного ремоделирования, ускорением костного обмена, увеличением количества адипоцитов. Это связано как с развитием вторичного гиперпаратиреоза, так и с дефицитом эстрогенов. Повышение уровня паратиреоидного гормона в крови с возрастом определяется недостаточностью витамина D, снижением абсорбции кальция в кишечнике и реабсорбции его в почках, снижению содержания кальция в организме [56].

**Дефицит эстрогенов.** Мишенями, посредством которых эстрогены влияют на КТ и сосудистую стенку, являются провоспалительные факторы (интерлейкины – ИЛ-1, 6, фактор некроза  $\alpha$ -опухоли –  $\alpha$ -ФНО), моноцитарный хемоаттрактантный белок, трансформирующий  $\beta$ -фактор роста, регуляторы остеокластов (макрофагальный колониестимулирующий фактор, ОПГ), NO-синтаза, MGP, матриксные металлопротеазы [18].

Возможными антиатерогенными эффектами эндогенных эстрогенов на сосудистую стенку могут быть ингибирование пролиферации клеток сосудистой стенки, агрегации тромбоцитов, снижение кальцификации [57]. Показано, что среднее содержание кальциевого компонента в АСБ

коронарных артерий достоверно выше у женщин в постменопаузе без сопутствующей заместительной гормональной терапии (ЗГТ), чем при проведении ЗГТ в период постменопаузы и у женщин в период пременопаузы. Эта взаимосвязь не зависела от других факторов риска развития ИБС [58].

В КТ эстрогены способствуют минерализации за счет прямого влияния на эстрогеновые рецепторы остеобластов, остеокластов, костномозговых стромальных клеток. Увеличение выработки провоспалительных цитокинов, повышение числа и активности остеокластов, дисбаланс между костеобразованием и резорбцией кости на фоне менопаузы приводят к необратимой потере КТ [56].

**Воспаление.** Атеросклероз развивается в ответ на повреждение эндотелия, что сопровождается воспалительной реакцией, вызывающей экспрессию молекул адгезии, скопление воспалительных клеток и макрофагов в участке повреждения и выработке биологически активных субстанций (цитокинов, хемокинов, факторов роста). Макрофаги способны разрушать внеклеточный матрикс, в результате чего фиброзная покрышка АСБ истончается, что увеличивает склонность к ее разрыву [59]. Трансформирующий фактор роста  $\beta$ -1 и 25-гидроксистероид стимулируют остеобластоподобные сосудистые клетки к кальцификации [60].

В последнее время большое внимание уделяется изучению взаимосвязи между иммунной и костной системами. Известно, что провоспалительные цитокины  $\alpha$ - и  $\beta$ -ФНО, ИЛ-1, 6, 8, 15 и 17 стимулируют формирование и резорбтивную способность остеокластов. В противоположность этому ИЛ-4, 10 и 13, интерферон- $\gamma$  и трансформирующий фактор роста  $\beta$  ингибируют формирование и активность остеокластов. Активированные Т-лимфоциты синтезируют лиганд (RANKL) и макрофагальный колониестимулирующий фактор, необходимые для дифференцировки остеокластов и активации их предшественников [61].

**Липиды.** Гиперлипидемия является еще одним фактором, разнонаправленно влияющим на сердечно-сосудистую систему и КТ. Она реализует свое воздействие по механизму липидного окисления. Гистологическими исследованиями показано, что липидные скопления располагаются в периваскулярном пространстве Гаверсовых каналов остеопоретической кости, что может снижать кровоснабжение КТ и дифференцировку преостеобластов [62]. В эксперименте было показано, что окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) оказывают противоположные эффекты на процессы кальцификации артерий и остеогенеза. Они способствуют остеобластной дифференцировке сосудистых клеток, выделенных из аорты, и оказывают обратный эффект на преостеобласты КТ, что приводит к развитию ОП [63]. Доказано, что окисленные липиды способствуют дифференцировке костномозговых стромальных клеток по адипогенному ростку, что приводит к уменьшению популяции костномозговых стромальных остеогенных клеток [64]. Установлено, с другой стороны, что липопротеиды высокой плотности ингибируют остеобластическую дифференцировку сосудистых клеток, вызванную окисленными ЛПНП или цитокинами [65].

Одним из связующих звеньев между гиперлипидемией и КТ может быть иммунная система. В экс-

периментах показано, что окисленные ЛПНП увеличивают количество Т-лимфоцитов в костном мозге, стимулируют выработку ими провоспалительных цитокинов, усиливающих дифференцировку остеокластов и костную резорбцию [66]. У линий мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП в условиях гиперлипидемии происходит более активная индукция сосудистой кальцификации [67].

Парадокс влияния липидов на костную ткань и сосудистую стенку может быть объяснен попыткой организма оградить локальный инфекционный процесс. При длительном течении воспаления, когда местный иммунитет не приводит к сдерживанию процесса, вовлекается соединительная ткань как вторая линия защиты. Например, травма кожи приводит к образованию рубца или келоида. В КТ в очаге хронического воспаления (остеомиелит) под влиянием цитокинов развивается остеолитический процесс (стимуляция резорбции и снижение костеобразования). При хронической инфекции мягких тканей под влиянием воспалительных цитокинов формируются кальцинаты для локализации очага воспаления. Такой же ответ может стимулировать и гиперлипидемия. Известно, что липиды, поступающие с пищей, накапливаются и окисляются в тканях. Они могут стимулировать иммунный ответ, что может приводить к нарушению нормальной региональной биоминерализации, разрушению КТ и кальцификации сосудистой стенки [68].

Эти данные подтверждают «липидную гипотезу» развития ОП. Результаты клинических исследований по взаимосвязи между атерогенным липидным профилем и МПКТ неоднозначны [69–73]. Это направление исследований требует дальнейшего изучения.

**Оксид азота (NO).** Молекула NO обладает рядом атеропротективных свойств, включая вазодилатацию, уменьшение адгезии и агрегации тромбоцитов, снижение привлечения воспалительных клеток в очаг поражения, продукции ими воспалительных цитокинов и хемокинов. Дефицит NO в сосудистой стенке приводит к эндотелиальной дисфункции и развитию атеросклероза [59], выявляются снижение МПКТ, кортикальное истончение, снижение количества остеобластов и их функции [74, 75].

**Ангиотензин II.** Роль ангиотензина II (АТ II) в развитии атеросклероза и ремоделирования сосудов хорошо изучена. Помимо сосудосуживающего эффекта, он обладает существенной провоспалительной активностью в сосудистой стенке (продукция реактивных окисленных частиц, воспалительных цитокинов, молекул адгезии) и способствует формированию и прогрессированию атеросклероза [76]. Рецепторы к АТ II выявлены в культуре клеток КТ (osteoblastов и osteoclastов). АТ II способствует выработке RANKL остеобластами, что приводит к дополнительной активации остеокластов и усилению резорбции КТ [77].

**Хроническая почечная недостаточность.** Кальцификация – распространенный патологический процесс у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и локализована как в интимае, так и в медио сосудистой стенки артерий, в капиллярах и даже в внутренних органах. Доминирующим видом, особенно у молодых пациентов, является отложение кальциевых депозитов в медио. Одним из главных стимуляторов это-

го механизма является неорганический фосфат [78], усиливающий выработку основных факторов остеогенной дифференцировки. Этот процесс усиливается эпизодическим изменением концентраций фосфора и кальция с пассивной преципитацией их комплексов. У пациентов, находящихся на гемодиализе, снижено количество фетуина А – системного ингибитора кальцификации [79]. Выраженность поражения сосудов зависит от возраста, длительности проведения гемодиализа и дозы связывающих кальций препаратов [80].

В КТ при хронической почечной недостаточности нарушается регуляция фосфорно-кальциевого обмена, развивается вторичный гиперпаратиреоз в результате нарушения синтеза и действия кальцитриола, задержки фосфатов, снижения (или угрозы снижения) концентрации кальция во внеклеточной жидкости. Гиперпаратиреоз приводит к активации костеобразования и резорбции КТ с формированием отрицательного костного баланса и нарушению микроархитектоники кости [81].

**Сахарный диабет (СД).** В экспериментах показано, что накопление конечных продуктов гликирования при СД не только способствует минерализации культуры перицитов сосудистой стенки [82], но и ингибирует функцию остеобластов [83]. Гипергликемия является фактором риска кальцификации интимы и медиа, что увеличивает риск ССО у таких пациентов [29]. Медиальная кальцификация достоверно ассоциирована с риском развития диабетической нейропатии [84].

Взаимосвязи СД и ОП неоднозначны. Метаанализ показал, что риск перелома костей повышен у пациентов с СД типов 1 и 2 [85]. Пациенты с СД типа 1 имеют сниженную костную массу [86–88]. Однако результаты исследования МПКТ у женщин с СД типа 2 были неоднозначны [89, 90], что указывает на возможное наличие дополнительных факторов увеличения риска переломов костей у этих пациентов.

У больных СД выраженность сосудистой кальцификации и поражения КТ зависит от длительности заболевания и состояния компенсации гликемии [91, 92].

**Щитовидная железа.** При избыточной секреции тиреоидных гормонов возрастает скорость костного ремоделирования за счет одновременного увеличения количества остеобластов и остеокластов. В конечном итоге формируется отрицательный костный баланс, так как повышение костеобразования не компенсирует высокую степень резорбции кости. Таким же эффектом обладает ЗГТ. У пациентов с гипотиреозом наблюдаются противоположные изменения в виде замедления процессов костного ремоделирования. Влияние гипотиреоза на КТ оценивали в основном на фоне проведения ЗГТ, и проявлялось оно в виде снижения МПКТ. Дополнительным фактором, усиливающим кальциноз, является повышение секреции паратиреоидного гормона, выявленное при гипотиреозе, которое рассматривается как адаптационная реакция к замедленному костному ремоделированию [56].

При оценке влияния трийодтиронина на кальцификацию сосудистых клеток выявлено, что физиологические концентрации тиреоидных

гормонов увеличивают экспрессию генов MGP гладкомышечными клетками аорты через ядерные рецепторы, препятствуя кальцификации сосудов. При гипотиреозе же количество белка снижалось, что приводило к увеличению содержания кальциевого компонента, обратная ситуация наблюдалась при тиреотоксикозе. Это доказывает доминирующее влияние ингибиторов кальцификации, MGP и остеопонтина на фенотип клеток и содержание кальция в сосудистой стенке [93].

**Ревматические заболевания.** Нарушение баланса в системе RANKL/RANK/OPG, повышенные активности провоспалительных цитокинов, нарушение синтеза и метаболизма витамина D играют фундаментальную роль в патогенезе костной резорбции при ревматических заболеваниях [56].

### Заключение

В настоящее время доказана взаимосвязь ОП с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что позволяет предположить наличие вклада снижения МПКТ в увеличение сердечно-сосудистого риска. Это требует как раннего кардиологического обследования лиц с наличием предрасположенности к ОП, так и своевременного проведения денситометрии женщинам пожилого и среднего возраста с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также своевременного начала их лечения. За состоянием КТ следует следить и у больных СД и хронической почечной недостаточностью.

### Литература

1. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999; 106 (3): 273–8.
3. Tanko LB, Christiansen C, Cox DA et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (11): 1912–20. Erratum in: *J Bone Miner Res* 2006; 21 (2): 352.
4. Kado DM, Browner WS, Blackwell T et al. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (10): 1974–80.
5. Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, Cummings SR. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1991 10; 338 (8763): 355–8.
6. Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Bone mineral density in acute stroke patients: low bone mineral density may predict first stroke in women. *Stroke* 2001; 32 (1): 47–51.
7. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37 (5): 1236–41.
8. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002 15; 106 (16): 2085–90.
9. Meaume S, Benetos A, Henry OF et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21 (12): 2046–50.
10. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27 (21): 2588–605.

11. Mikumo M, Okano H, Yoshikata R et al. Association between lumbar bone mineral density and vascular stiffness as assessed by pulse wave velocity in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2009; 27 (1): 89–94.
12. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S et al. Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. *Maturitas* 2006 20; 55 (3): 212–8.
13. Mangiafico RA, Alagona C, Pennisi P et al. Increased augmentation index and central aortic blood pressure in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19 (1): 49–56.
14. Frost ML, Grella R, Millasseau SC et al. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif Tissue Int* 2008; 83 (2): 112–20.
15. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E et al. Pulse wave velocity is inversely related to vertebral bone density in hemodialysis patients. *Hypertension* 2007; 49 (6): 1278–84.
16. Safar ME, O'Rourke MF. *Arterial stiffness in hypertension*. Elsevier, Radarweg, Amsterdam, The Netherlands 2006; 23: 379–97.
17. McEniery CM, McDonnell BJ, So A et al. Anglo-Cardiff Collaboration Trial Investigators. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. *Hypertension* 2009; 53 (3): 524–31.
18. Doberty TM, Fitzpatrick LA, Inoue D et al. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification. *Endocr Rev* 2004; 25 (4): 629–72.
19. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006; 99 (10): 1044–59. Erratum in: *Circ Res* 2009 11; 105 (6): e8.
20. Fitzpatrick LA, Turner RT, Ritman ER. Endochondral bone formation in the heart: a possible mechanism of coronary calcification. *Endocrinol* 2003; 144 (6): 2214–9.
21. Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286 (5): 686–96.
22. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998 1; 12 (9): 1260–8.
23. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390 (6655): 45–51.
24. Luo G, Ducy P, McKee MD et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997 6; 386 (6620): 78–81.
25. Safar ME, Frohlich ED. Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk. *Adv Cardiol* 2007; 44: 1–8.
26. Dao HH, Essalibi R, Bouvet C, Moreau P. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. *Cardiovasc Res* 2005; 66 (2): 307–17.
27. Haydar AA, Covic A, Colboun H et al. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int* 2004; 65 (5): 1790–4.
28. Орлова ЯА, Кузьмина АЕ, Бабинова ИВ. и др. Оценка жесткости магистральных артерий – новые перспективы неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. *Тер. арх.* 2009; 4: 8–13.
29. Atkinson J. Age-related medial elastocalcinosis in arteries: mechanisms, animal models, and physiological consequences. *J Appl Physiol* 2008; 105 (5): 1643–51.
30. Nagbavi M, Falk E, Hecht HS et al. SHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient – Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol* 2006; 98 (2A): 2H–15H.
31. Lee RT, Grodzinsky AJ, Frank EH et al. Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1991; 83 (5): 1764–70.
32. Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2 (8669): 941–4.
33. Терновой С.К., Силицын В.Е., Гагарина Н.В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. М.: Атмосфера, 2003.
34. Beckman JA, Ganz J, Creager MA et al. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21 (10): 1618–22.
35. Jorgensen L, Joakimsen O, Mathiesen EB et al. Carotid plaque echogenicity and risk of nonvertebral fractures in women: a longitudinal population-based study. *Calcif Tissue Int* 2006; 79 (4): 207–13.
36. Kim SH, Kim YM, Cho MA et al. Echogenic carotid artery plaques are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with low bone mass. *Calcif Tissue Int* 2008; 82 (6): 411–7.
37. Montalcini T, Emanuele V, Ceravolo R et al. Relation of low bone mineral density and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2004 15; 94 (2): 266–9.
38. Tanko LB, Bagger YZ, Christiansen C. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women. *Calcif Tissue Int* 2003; 73 (1): 15–20.
39. Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* 2001; 68 (5): 271–6. Erratum in: *Calcif Tissue Int* 2004; 74 (2): 208.
40. Hak AE, Pols HA, van Hemert AM et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (8): 1926–31.
41. Schulz E, Arfai K, Liu X et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (9): 4246–53.
42. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P et al. Prospective Epidemiological Risk Factors Study Group. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J Intern Med* 2006; 259 (6): 598–605.
43. Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB et al. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int* 2008; 19 (8): 1161–6.
44. Szulc P, Kiel DP, Delmas PD. Calcifications in the abdominal aorta predict fractures in men: MINOS study. *J Bone Miner Res* 2008; 23 (1): 95–102.
45. Broussard DL, Magnus JH. Coronary heart disease risk and bone mineral density among U.S. women and men. *J Womens Health (Larchmt)* 2008; 17 (3): 479–90.
46. Barengolts EI, Berman M, Kukreja SC et al. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 62 (3): 209–13.
47. Farbat GN, Cauley JA, Matthews KA et al. Volumetric BMD and vascular calcification in middle-aged women: the Study of Women's Health Across the Nation. *J Bone Miner Res* 2006; 21 (12): 1839–46.
48. Sinnott B, Syed I, Sevrakov A, Barengolts E. Coronary calcification and osteoporosis in men and postmenopausal women are independent processes associated with aging. *Calcif Tissue Int* 2006; 78 (4): 195–202.
49. Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96 (8): 1059–63.
50. Beer S, Saely CH, Hoefle G et al. Low bone mineral density is not associated with angiographically determined coronary atherosclerosis in men. *Osteoporos Int* 2010; 21 (10): 1695–701.
51. Laroche M. [Arteriosclerosis and osteoporosis]. *Presse Med* 1996; 25 (2): 52–4.
52. Mangiafico RA, Russo E, Riccobene S et al. Increased prevalence of peripheral arterial disease in osteoporotic postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2006; 24 (2): 125–31.



53. Reddy J, Bilezikian JP, Smith SJ, Mosca L. Reduced bone mineral density is associated with breast arterial calcification. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (1): 208–11.
54. O'Rourke MF. Pulsatile arterial haemodynamics in hypertension. *Aust NZ J Med* 1976; 6 (Suppl. 2): 40–8.
55. Greenwald SE. Ageing of the conduit arteries. *J Pathol* 2007; 211 (2): 157–72.
56. Беневоленская ЛИ. Руководство по остеопорозу. М.: Бунтом, 2003.
57. Kob KK. Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and inflammation. *Cardiovasc Res* 2002; 55 (4): 714–26.
58. Christian RC, Harrington S, Edwards WD et al. Estrogen status correlates with the calcium content of coronary atherosclerotic plaques in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (3): 1062–7.
59. Чазов ЕИ, Кухарчук ВВ, Ботицов СА. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. М.: Медиа Медика, 2007.
60. Watson KE, Boström K, Ravindranath R et al. TGF-beta 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify. *J Clin Invest* 1994; 93 (5): 2106–13.
61. Lee SH, Kim TS, Choi Y, Lorenzo J. Osteoimmunology: cytokines and the skeletal system. *BMB Rep* 2008; 41 (7): 495–510.
62. Tintut Y, Morony S, Demer LL. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24 (2): e6–10.
63. Parbami F, Morrow AD, Balucan J et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17 (4): 680–7.
64. Parbami F, Jackson SM, Tintut Y et al. Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (12): 2067–78.
65. Parbami F, Basseri B, Hwang J et al. High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res* 2002 4; 91 (7): 570–6.
66. Grabam LS, Tintut Y, Parbami F et al. Bone density and hyperlipidemia: the T-lymphocyte connection. *J Bone Miner Res* 2010; 25 (11): 2460–9.
67. Towler DA, Bidder M, Latifi T et al. Diet-induced diabetes activates an osteogenic gene regulatory program in the aortas of low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem* 1998; 273 (46): 30427–34.
68. Demer LL. Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory responses to oxidized lipids. *Int J Epidemiol* 2002; 31 (4): 737–41.
69. Orozco P. Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. *Eur J Epidemiol* 2004; 19 (12): 1105–12.
70. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 2002; 49 (2): 211–7.
71. Poli A, Bruschi F, Cesana B et al. Plasma low-density lipoprotein cholesterol and bone mass densitometry in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2003; 102 (5 Pt. 1): 922–6.
72. Samelson EJ, Cupples LA, Hannan MT et al. Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *Bone* 2004; 34 (3): 557–61.
73. Solomon DH, Avorn J, Canning CF, Wang PS. Lipid levels and bone mineral density. *Am J Med* 2005; 118 (12): 1414.
74. Armour KE, Armour KJ, Gallagher ME et al. Defective bone formation and anabolic response to exogenous estrogen in mice with targeted disruption of endothelial nitric oxide synthase. *Endocrinology* 2001; 142 (2): 760–6.
75. Kasten TP, Collin-Osdoby P, Patel N et al. Potentiation of osteoclast bone-resorption activity by inhibition of nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91 (9): 3569–73.
76. Sata M, Fukuda D. Crucial role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Med Invest* 2010; 57 (1–2): 12–25.
77. Shimizu H, Nakagami H, Osako MK et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *FASEB J* 2008; 22 (7): 2465–75.
78. Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation* 2008; 117 (22): 2938–48.
79. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361 (9360): 827–33.
80. Guerin AP, Blacher J, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103 (7): 987–92.
81. Kansal S, Fried L. Bone disease in elderly individuals with CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17 (4): e41–51.
82. Yamagishi S, Fujimori H, Yonekura H et al. Advanced glycation end products accelerate calcification in microvascular pericytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 258 (2): 353–7.
83. Santana RB, Xu L, Chase HB et al. A role for advanced glycation end products in diminished bone healing in type 1 diabetes. *Diabetes* 2003; 52 (6): 1502–10.
84. Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284 (6320): 928–30.
85. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18 (4): 427–44.
86. Roe TF, Mora S, Costin G et al. Vertebral bone density in insulin-dependent diabetic children. *Metabolism* 1991; 40 (9): 967–71.
87. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 (7): 1196–200.
88. Levin ME, Boisseau VC, Avioli LV. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. *N Engl J Med* 1976; 294 (5): 241–5.
89. Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J et al. Lifestyle factors are associated with osteoporosis in lean women but not in normal and overweight women: a population-based cohort study of 1222 women. *Osteoporos Int* 2003; 14 (1): 34–43.
90. Gorman E, Cbudyk AM, Madden KM, Asbe MC. Bone health and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Physiother Can* 2011; 63 (1): 8–20
91. Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC et al. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia* 1988; 31 (1): 16–23.
92. Valerio G, del Puente A, Esposito-del Puente A et al. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2002; 58 (6): 266–72.
93. Sato Y, Nakamura R, Satoh M et al. Thyroid hormone targets matrix Gla protein gene associated with vascular smooth muscle calcification. *Circ Res* 2005; 97 (6): 550–7.