

Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, и остеопороза у женщин в постменопаузе

И.А. Скрипникова

ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Инволюционная гормональная перестройка сопровождается расстройствами, ухудшающими качество жизни женщин и приводящими к повышению риска развития метаболических заболеваний сердечно-сосудистой системы (атеросклероз — АС) и скелета (остеопороз — ОП). Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные АС (ССЗ-АС), и ОП характеризуются высоким риском преждевременной смерти.

В последнее время в литературе появляется все больше данных о взаимосвязи между ССЗ-АС и ОП, которые свидетельствуют об общих патогенетических механизмах этих заболеваний, а не о простом накоплении их в пожилом возрасте. Обсуждается возможность единого подхода к профилактике этих заболеваний, что позволит одновременно формировать группы высокого риска ССЗ-АС и ОП и проводить профилактику обоих заболеваний одними медикаментозными и немедикаментозными средствами.

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах в XX веке, показали значительное увеличение распространенности заболеваний неинфекционной природы. Среди них и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), которые справедливо называют эпидемией XX века, поскольку они не только значительно ухудшают качество жизни, но и являются ведущей причиной смертности во многих экономически развитых странах, в том числе в России. Во второй половине XX столетия еще одно заболевание получило название эпидемии, но только «немой» — это остеопороз (ОП). Безмолвное поначалу течение ОП зачастую заканчивается переломами костей, что сопряжено с инвалидностью и высокой смертностью людей пожилого возраста. Увеличение распространенности этих заболеваний связывают прежде всего с удлинением средней продолжительности жизни и накоплением различной патологии в пожилом возрасте. Кроме того, политические и экономические преобразования в России изменяют структуру средовых, социальных и поведенческих факторов, выступающих в качестве факторов риска развития заболеваний.

Мировая тенденция к увеличению средней продолжительности жизни оказывает огромное влияние на структуру общества. В начале XXI столетия каждая 2-я женщина мира старше 45 лет. Наступающая в этом возрасте инволюционная гормональная перестройка приводит к целому ряду расстройств, ухудшающих качество жизни женщин, и повышению риска развития метаболических заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) — атеросклероза (АС) и скелета — ОП. ССЗ, обусловленные АС (ССЗ-АС), и ОП относятся к заболеваниям с высокой степенью риска преждевременной смерти [1–3]. У женщин старше

50 лет смертность от ССЗ-АС составляет 31%, от переломов шейки бедра — 2,8%, что в 4 раза выше, чем смертность от рака эндометрия, и сопоставимо со смертностью от рака молочной железы [4]. В США ежегодно насчитывается 500 тыс. смертельных случаев, связанных с ССЗ, более половины из них ассоциируются с АС коронарных сосудов [5]. Частота переломов шейки бедра неуклонно возрастает. Если в 1990 г. на земном шаре насчитывалось 1,26 млн переломов шейки бедра в год, то к 2025 г. их количество возрастет до 2,6 млн в год, а в 2050 г. — до 4,5 млн [6]. Только в США у женщин старше 65 лет частота переломов шейки бедра достигает 250 тыс. в год, к 2040 г. она увеличится до 650 тыс. в год [7,8]. Смертность в течение первого года после перелома составляет от 18 до 33% и возрастает в последующие 5 лет [9–11]. Более 45% ранее независимо живших женщин после перелома становятся нетрудоспособными, а 15–25% из них остаются инвалидами [10].

Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) и факторов ее риска в России хорошо изучена у мужчин, в то же время подобные исследования у женщин не столь многочисленны. Россия относится к странам с высокой распространенностью ИБС [12]. По данным эпидемиологических исследований, у женщин распространенность ИБС немного выше, чем у мужчин, что объясняется сравнительно большей частотой у них ложноположительных результатов. По данным проведенных в Ленинграде исследований (1997 г.), ИБС была выявлена в возрасте 40–49 лет у 8,9% мужчин и 10,1% женщин, в возрасте 50–59 лет — у 18% мужчин и 20,5% женщин [13].

Проблема ОП стала предметом исследований только в течение последних 10 лет, когда появилось специаль-

ное диагностическое оборудование. При денситометрическом обследовании лиц в возрасте 50 лет и старше ОП выявлен у 30,5–33,1% женщин и 22,8–24,1% мужчин [14,15]. Аналогичные показатели распространенности ОП у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и в ряде стран Западной Европы [16]. Социальное значение ОП определяется его последствиями — переломами позвонков и костей периферического скелета. Среди городского населения России у 24% женщин и 13% мужчин 50 лет и старше отмечается по крайней мере один клинически выраженный перелом [17]. По данным эпидемиологических исследований, в России ежегодная частота переломов проксимального отдела бедренной кости у лиц 50 лет и старше составляет в среднем 105,9 на 100 тыс. населения того же возраста (78,8 — у мужчин и 122,5 — у женщин), частота переломов дистального отдела предплечья — 426,2 (201,1 — у мужчин, 563,8 — у женщин). Имеются лишь единичные исследования частоты переломов позвонков: у мужчин она составляет 7,2–12%, у женщин — 7–16% [15,18,19]. Самые тяжелые медико-социальные последствия обусловлены переломами проксимального отдела бедренной кости. Так, смертность в течение первого года после перелома в различных городах России колеблется от 30,8 до 35,1%, причем 78% выживших нуждаются в постоянном уходе спустя год после перелома, а 65,5% — спустя 2 года [20].

В последнее время в зарубежной литературе появляется все больше эпидемиологических, экспериментальных и клинических данных о взаимосвязи между ССЗ-АС и ОП, хотя некоторые из них носят гипотетический и противоречивый характер. В эпидемиологических исследованиях показана связь между низкой минеральной плотностью костной ткани (МПК), риском смертности от ССЗ-АС и общей летальностью в пожилом возрасте [21, 22]. Так, у пожилых женщин в остром периоде инсульта было выявлено снижение МПК на 8% по сравнению с таковым в контрольной группе, причем риск развития инсульта увеличивался на 1,9 при снижении МПК на 1 SD [23]. Однако М.Т. Mussolino и соавт. в крупном популяционном исследовании не обнаружили ассоциации между МПК и риском развития инсульта [24]. Р.А. Marcovitz и соавт. показали, что у женщин с коронарной болезнью сердца (КБС), подтвержденной при ангиографии (сужение сосуда > 50%), низкая МПК, соответствующая остеопении и ОП, является независимым фактором риска КБС [25]. Ряд авторов продемонстрировал, что скорость снижения костной массы пропорциональна прогрессированию АС [26–28]. В одномоментном исследовании (cross-sectional) 5050 женщин и мужчин 50–79 лет, предпринятом для определения референсной базы данных по денситометрии — Third National Health and nutrition Examination Survey (NHANES III), — была показана статистически значимая ассоциация между низкой костной массой и перенесенным инфарктом миокарда у мужчин (ОР=1,39) и статистически незначимая — у женщин (ОР=1,22). L.B. Tanko и соавт. утверждают, что у женщин в постменопаузе, страдающих ОП, повышается риск кардиоваскулярных заболеваний независимо от возраста, профиля кардиоваскулярного риска прямо пропорционально выраженности ОП [29]. Теми же авторами показано, что МПК проксимального отдела бедра обратно пропорционально коррелирует с выра-

женностью кальцификации аорты, и высказано мнение, что МПК является суррогатным маркером атеросклеротического процесса у пожилых женщин [30]. Другими авторами также отмечено нарастание частоты кальцификации аорты у женщин с остеопоротическими переломами, причем выраженность ее коррелировала со снижением МПК [26, 30–33]. Y.Z. Bagger и соавт. утверждают, что кальцификация аорты является специфическим предиктором снижения костной массы и переломов проксимального отдела бедра [28]. У относительно здоровых женщин в постменопаузальном периоде найдена ассоциация высокой частоты АС сонных артерий со сниженной МПК и высоким уровнем остеокальцина в сыворотке крови [34, 35]. Однако С.М. Kammerer и соавт. отметили корреляцию МПК с изменениями сосудистой стенки сонных артерий только у женщин старшей возрастной группы, в то время как у более молодых были получены противоположные данные [36]. В недавних исследованиях показана отрицательная корреляция между уровнем 1,25 витамина D₃ в сыворотке крови и васкулярной кальцификацией у 173 женщин с высоким и умеренным риском коронарных заболеваний сердца. В то же время между развитием сосудистой кальцификации и уровнем остеокальцина (остеорегуляторный белок) корреляции не отмечено [37]. Полученные данные наводят на мысль о возможной роли витамина D в васкулярной кальцификации. Хотя васкулярная кальцификация наблюдается у большинства людей в возрасте около 70 лет и зачастую является причиной серьезных нарушений сердечной деятельности, стратегий по профилактике васкулярной кальцификации на сегодняшний день не разработано, поскольку патогенез ее неясен.

Связь АС и ОП подтверждается наблюдениями, показывающими, что асимметричное атеросклеротическое поражение периферических сосудов сопровождается асимметричным снижением МПК в исследованных отделах скелета [38]. Более того, гистологические исследования образцов костной ткани из подвздошной и бедренной костей у пожилых женщин, перенесших переломы шейки бедра, выявили атероматозное поражение как крупных, так и мелких сосудов связок и параартикулярных структур в месте перелома [39].

Описаны некоторые параллели в механизмах васкулярной кальцификации и костного формирования, однако пока не установлена четкая связь между остеопенией и физиологическими маркерами риска развития или прогрессирования кальцификации при АС. Привлекательной является концепция, в соответствии с которой кардиоваскулярные заболевания и ОП связаны посредством маркеров, одновременно влияющих на сосудистые и костные клетки [40]. Претендентом на роль такого маркера является недавно выявленный белок — остеопротегин (ОПГ), относящийся к семейству рецепторов опухоленекротизирующего фактора [41]. Было продемонстрировано, что ОПГ продуцируется различными тканями, включая ССС (сердце, артерии, вены), под контролем цитокинов и гормонов. В экспериментальных работах на мышцах дефицит ОПГ вызывал выраженный ОП и одновременно кальцификацию аорты и почечных артерий. Более того, имплантация гена 5-ОПГ полностью предотвращала развитие этих изменений. Возможными связующими факторами являются сывороточные липопротеиды, которые

в дополнение к установленной роли при АС в экспериментальных исследованиях оказывают влияние на костные клетки — остеобласты [42, 43] и остеокласты [44]. Однако если в серии небольших одномоментных исследований эта гипотеза была подтверждена [45, 46], то более крупные популяционные и проспективные исследования ее не подтвердили [47, 48].

Известно, что в развитии атеросклеротического поражения сосудов важную роль играет гиперпродукция провоспалительных цитокинов (интерлейкин 6 и фактор некроза опухоли — ФНО α) [49, 50], которые в свою очередь индуцируют резорбцию костной ткани [51]. J.A. Pasco и соавт., измерив уровень высокоспецифичного С-реактивного белка (вс-СРБ) у 444 женщин старше 65 лет, показали, что относительный риск развития новых переломов возрастает на 24% при изменении уровня вс-СРБ на 1 SD, на 32% при снижении МПК на 1 SD и на 52% при наличии предшествующих переломов. Полученные результаты позволили предположить, что вс-СРБ является независимым предиктором переломов костей и субклиническое системное воспаление является патогенетическим фактором переломов костей [52].

Некоторые белки костного обмена могут принимать участие в патогенезе АС. Такие белки костной ткани, как остеокальцин, костные морфогенные белки, сиалопротеин, остеоонектин, остеопонтин и др., были найдены в компонентах сосудистой стенки, при формировании атеросклеротических бляшек концентрация некоторых из них может существенно нарастать [53–56].

На основании предположений, сделанных в ходе экспериментальных и эпидемиологических исследований, были предприняты попытки в специальных клинических исследованиях доказать существование связи между ОП и ССЗ. Рядом авторов было установлено, что у лиц с низкой МПК отмечаются нарушения липидного состава крови [45, 57, 58]. Y.Z. Bagge и соавт. исследовали связь липидного профиля, его генетических детерминант и кардиоваскулярных заболеваний, обусловленных АС, с МПК и переломами костей. Обследовав группу из 1176 практически здоровых женщин постменопаузального периода, участвующих в исследовании PERF (Prospective Epidemiological Risk Factors study), авторы сделали следующие выводы: 1) ни полиморфизм аллелей гена ApoE, ни сывороточные липиды не коррелировали с МПК в разных участках скелета; 2) уровень ApoA1 независимо коррелировал с выраженностью АС и, возможно, оказывал влияние на МПК проксимального отдела бедра; 3) снижение уровня триглицеридов независимо ассоциировалось с переломами позвонков, а не с периферическими переломами (бедро и лучевая кость); 4) прогрессирующие сосудистые заболевания, в частности АС аорты, оцененный по степени кальцификации бляшек, значимо предопределял развитие перелома шейки бедра, но не ассоциировался с позвоночными переломами и переломами лучевой кости [59]. T. Yamaguchi и соавт., используя множественный регрессионный анализ, показали, что у 214 женщин в постменопаузе уровень холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов высокой плотности соответственно обратно и прямо коррелирует с показателями МПК позвоночника ($p = 0,05$) и дистального отдела лучевой кости ($p < 0,01$), и подтвердили ассоциацию низ-

кого уровня триглицеридов с переломами позвонков, но не с периферическими переломами [45]. В подтверждение этих данных K. Thorsen и соавт. у 47 белых мальчиков-подростков с помощью множественного регрессионного и компонентного анализа показали, что ApoA1 является независимым предиктором снижения костной массы во всем теле, костях черепа и шейке бедра [60]. Наряду с тем, что параллелизм прогрессирования ССЗ-АС и ОП нередко объясняется процессами старения, эта зависимость оставалась статистически значимой при скорректированном по возрасту анализе данных [61].

Таким образом, существует немало данных, позволяющих предполагать, что ССЗ-АС и ОП не просто связаны с пожилым возрастом, но и имеют некоторые общие механизмы патогенеза [32, 62].

Причины развития как ИБС, так и ОП пока неясны, поскольку, по-видимому, они являются полиэтиологичными заболеваниями. Однако обнаружены факторы, способствующие развитию и прогрессированию этих заболеваний, — факторы риска.

Модифицируемые факторы риска ССЗ-АС (ИБС и инсульт) разделяют на поведенческие и социальные, биологические и факторы окружающей среды. Среди биологических факторов риска — гипертензия, дислипидемия, гипергликемия, тромбогенные факторы. К поведенческим и социальным факторам риска относят нерациональное питание, курение, употребление алкоголя, гиподинамию, низкий социальный и образовательный статус. Многие модифицируемые факторы риска ССЗ-АС сходны с таковыми при ОП: масса тела, нерациональное питание, малоподвижный образ жизни, курение, злоупотребление алкоголем, эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз, гипергомоцистеинемия). К биологическим факторам риска ОП можно отнести низкую МПК и повышенные уровни специфических маркеров костеобразования и костной резорбции. Говоря о женской популяции, необходимо учитывать еще один биологический фактор, который является общим для ССЗ-АС и ОП, — гипозестрогению.

В многочисленных исследованиях показано, что дефицит эстрогенов оказывает прямое [63–65] и опосредованное действие на ССС [66–68]. В меньшем количестве работ продемонстрировано участие эстрогенов в поддержании позитивного баланса кальция, формировании пика костной массы и поддержании ее в дальнейшие периоды жизни [65, 70]. Сегодня роль дефицита эстрогенов в развитии постменопаузального ОП не вызывает сомнений у большинства авторов [71, 72]. Костную ткань считают третьим органом-мишенью для половых гормонов после репродуктивной и ССС [73]. Гипозестрогения также оказывает прямое [74] и опосредованное [73, 75–77] влияние на костную ткань, как и на ССС. У женщин с хирургической менопаузой отмечают более тяжелое течение климактерического синдрома с более быстрой потерей костной массы и возрастание риска развития ССЗ в более молодом возрасте по сравнению с женщинами с естественной менопаузой. Поэтому после тотальной гистерэктомии сразу необходимо проводить профилактические мероприятия, ведущую роль в которых играет заместительная гормональная терапия [78].

Нерациональное питание

Одним из важных факторов риска ССЗ-АС и ОП является нерациональное питание. Полноценное питание с достаточным потреблением кальция и витамина D, а также белков, витаминов С и К, минералов очень важно для сохранения костной массы. Известно, что для профилактики ССЗ-АС необходимо придерживаться малокалорийной и низкохолестериновой диеты. Это приводит к ограниченному потреблению многих продуктов, являющихся источниками кальция, — сыра, творога, сметаны, орехов и др. Поэтому из широкого ассортимента молочных продуктов рекомендуется выбирать обезжиренные. Достаточное потребление кальция необходимо в течение всей жизни для роста, формирования скелета, поддержания костного баланса и сохранения костной массы [79–81]. Однако потребность в этом элементе варьирует в зависимости от возраста [82]. Недостаточное потребление кальция с пищей можно восполнить использованием препаратов кальция. Однако, несмотря на возможность сохранения костной массы, изолированный прием препаратов кальция, как и витамина D, не приводил к снижению риска переломов [83, 84]. М.С. Чапуу и соавт. первыми продемонстрировали, что комбинированный прием кальция и витамина D снижает риск развития переломов бедра и других непозвоночных переломов у пожилых женщин, проживающих в домах престарелых [85]. В более поздних исследованиях, проведенных у пожилых людей в общей популяции, не было доказано влияние кальция с витамином D на снижение риска как позвоночных, так и непозвоночных переломов. По-видимому, это связано с тем, что в отличие от жителей домов престарелых, пожилые люди, проживающие самостоятельно, нерегулярно принимают препараты и у них нет строгого контроля за лечением со стороны медицинского персонала [84, 87, 88].

Достаточное поступление витамина D играет большую роль в процессах всасывания кальция в кишечнике и распределении его в организме. Гистоморфометрически доказано, что небольшой субклинический дефицит витамина D приводит к ОП, а по мере того как этот дефицит усиливается, — к классической остеопении [8]. В процессе старения уменьшается уровень 1,25-гидроксивитамина D₃, что обусловлено снижением функции почек, сокращением времени пребывания на солнце и уменьшением способности кожи синтезировать витамин D. В зрелом возрасте продукция витамина D в коже также не может полностью покрыть суточную потребность организма. Согласно американским национальным рекомендациям по ОП (2006 г.), суточная доза витамина D для взрослых была повышена до 800–1000 МЕ по сравнению с 400–600 МЕ в 1997 г. [89]. Н.А. Bischoff-Ferrari и соавт. в метаанализе, включающем 7 рандомизированных клинических исследований с общим числом пациентов (9820 — 68% женщин, средний возраст — 79 лет), показали, что по крайней мере 800 МЕ в день витамина D необходимо для максимальной супрессии продукции паратиреоидного гормона (ПТГ), максимальной абсорбции кальция и предотвращения переломов у пожилых людей. Эффективность витамина D в профилактике переломов прямо зависит от дозы [86]. Витамин D должен вводиться дополнительно в виде добавок для поддержания уровня 25-ОН витамина D в плазме 80–100 нмоль/л [89].

В некоторых исследованиях предпринимались попытки объяснить парадокс — сосудистая кальцификация и снижение костной массы, определенную роль при этом отводили продуктам окисления липидов. F. Parhami и соавт. в эксперименте на мышах показали, что атерогенные перекисные липиды ингибируют дифференцировку остеобластов как *in vitro*, так и *in vivo* [90]. Они изучали влияние атерогенной диеты с повышенным содержанием жиров у 2 штаммов мышей с различной чувствительностью к АС. После 4 и 7 мес пребывания на диете была измерена МПК позвоночника и шейки бедра с помощью периферической компьютерной томографии. Измерялся также уровень остеокальцина, отражающего процесс формирования костной ткани, в костном мозге. После 7 мес диеты отмечалось значительное снижение уровня остеокальцина и МПК во всех отделах скелета, в которых проводили измерения по сравнению с контролем.

Таким образом, экспериментальные и клинические данные позволяют предположить, что дефицит кальция и витамина D является общим механизмом, обуславливающим развитие ОП и васкулярной кальцификации. Питание с повышенным содержанием жиров может способствовать развитию как АС, так и ОП.

Употребление алкоголя

Хорошо известно, что регулярное употребление алкоголя в умеренных дозах является отрицательным фактором риска для АС и связанных с ним заболеваний: КБС, инсульта, заболеваний периферических сосудов. D.H. Goldberg и соавт. сообщают о благоприятном влиянии умеренных доз алкоголя на развитие ОП, выражавшемся в предотвращении возникновения окислительных процессов, образования свободных радикалов и подавлении процессов воспаления [91]. Однако повышенное потребление алкоголя является достаточно мощным фактором риска развития ССЗ. В проспективном датском исследовании была установлена ассоциация между высоким уровнем употребления алкоголя и переломами бедра как у мужчин, так и у женщин [92]. В исследовании здоровья сестер (The Nurses' Health Study cohort) 35–64 лет употребление алкоголя более 25 мл в день ассоциировалось с повышением риска перелома бедра и лучевой кости, чего не наблюдалось у женщин, не употребляющих спиртные напитки. В Фрамингемском исследовании показано, что длительное употребление алкоголя в дозе 107 мл в неделю существенно увеличивало переломы шейки бедра у женщин и мужчин [93].

Употребление алкоголя в больших количествах является фактором риска переломов костей, не только потому что люди в состоянии опьянения чаще падают, но и вследствие метаболического влияния этанола. Была убедительно доказана ассоциация высокого уровня употребления алкоголя и снижения МПК. У женщин перед менопаузой употребление алкоголя в больших дозах коррелировало со снижением МПК, но у женщин после менопаузы аналогичное употребление алкоголя сопровождалось увеличением МПК. K. Laitinen и соавт. связали этот феномен с тем, что женщины после менопаузы, употребляющие алкоголь, имеют более высокие уровни эстрогена вследствие стимуляции андростендиона в надпочечниках, что благоприятно влияет на скелет [94]. Имеются противоречивые данные о действии

умеренных доз алкоголя на МПК. В одних исследованиях была показана ассоциация между употреблением более 28–30 мл (1 унция) алкоголя в день и снижением МПК в проксимальном отделе бедра [95]. В одной из ветвей Фрамингемского исследования (4-летняя проспективная программа) подобная связь найдена у женщин, но не обнаружена у мужчин [96]. В американских национальных рекомендациях по ОП установлен лимит употребления алкоголя, оказывающий защитный эффект на костную массу и снижающий риск переломов: 24 унции пива, 10 унций вина, 3 унции 80% спирта в день [82].

Курение

Курение — один из основных факторов риска ССЗ-АС. Недавно в нескольких исследованиях было доказано негативное влияние курения на костную массу. Костная масса центрального и периферического скелета у курящих оказалась на 6–10% ниже таковой у некурящих, что в 2 раза повышает риск развития переломов позвоночника и шейки бедра [97]. У 1 из 8 женщин переломы шейки бедра ассоциировались с длительным курением [98]. Механизм влияния курения на костную массу остается неизвестным. Однако показано, что у курящих кальций хуже абсорбируется в кишечнике, чем у некурящих, а нарастание маркеров костного ремоделирования у курящих является показателем усиления костной резорбции [99]. Хотя курящие, как правило, имеют меньшую массу тела, реже занимаются спортом, у женщин раньше наступает менопауза, создается впечатление, что курение оказывает независимое прямое влияние на костную ткань. Поскольку распространенность курения среди женщин в России достаточно велика и составляет 7,4% [100], влияние этого фактора в структуре причин развития ОП нельзя игнорировать.

Масса тела

Масса тела как фактор риска имеет разнонаправленное влияние на ССС и скелет. До недавнего времени считалось, что повышенная масса тела, или ожирение, является фактором, способствующим развитию АС, но препятствующим возникновению ОП [65]. Позитивный эффект повышенной массы тела на костную ткань связывали с продукцией эстронов, который образуется в результате периферической конверсии андростендиона в периферических тканях, в основном в жировой. Эстрон считается основным эстрогеном у женщин после полного прекращения функции яичников. Низкая масса тела (индекс Кетле $< 20 \text{ кг/м}^2$) является индикатором низкой костной массы и ее эквивалента — МПК. Имеет значение и потеря массы тела $> 10\%$ от массы в возрасте 25 лет [101]. Недавно в ряде исследований было показано, что если масса тела прямо коррелирует с МПК, то общая жировая масса, измеренная с помощью денситометрии, имеет обратную корреляцию с костной массой. Из этого можно сделать вывод, что масса тела позитивно влияет на МПК, а кумуляция жировой ткани — отрицательно [59,102]. Однако масса тела считается традиционным модифицируемым фактором риска ОП [97,103].

Физическая активность

Снижение физической активности, гиподинамия — общие факторы риска как АС, так и ОП [65]. Кость подвержена меняющимся нагрузкам и адаптируется к ним

посредством изменения костной массы и геометрии скелета [104]. Накопление костной массы, а также поддержание ее в течение жизни зависят от мышечной активности и механической нагрузки. Метаанализ нескольких исследований показал, что у атлетов МПК на 25% выше, чем у просто физически активных людей, а у физически активных людей МПК на 30% выше, чем у людей, ведущих неактивный образ жизни [89]. В клинических исследованиях доказано положительное влияние нагрузки на состояние костной ткани, повышение МПК и снижение риска переломов в пожилом возрасте [89,105,106]. У женщин, ведущих активный образ жизни и физически тренированных, риск перелома бедра снижался на 36% [107]. Физические упражнения, выполняемые в позднем периоде жизни, даже после 90 лет, могут в 2 раза и более увеличить мышечную массу и способствовать улучшению функциональной активности, поддержанию независимости пациента и улучшению качества жизни [108]. При этом имеет значение физическая нагрузка не только в текущий момент, но ее уровень и продолжительность в молодом и среднем возрасте [89]. Хороший тонус и сила прямых мышц спины снижают риск развития переломов позвонков независимо от фармакотерапии [109]. Тренированные люди при падении могут сгруппироваться и падают иначе, чем нетренированные, что снижает риск переломов. Тем не менее некоторые упражнения, например скручивающие движения в области торса, могут приводить к переломам позвонков [82, 110]. В американских национальных рекомендациях по ОП программа физических упражнений для профилактики ОП включает три компонента: физическую активность (ходьба); упражнения с силовой нагрузкой (поднятие небольших тяжестей) и балансирующие движения (йога, танцы, китайская гимнастика — Tai Chi) [82].

Показано, что некоторые препараты — эстрогены, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, препараты кальция, витамин D₃, статины и бисфосфонаты — могут оказывать действие одновременно на костную систему и ССС.

Стало очевидным, что имеются общие механизмы развития метаболических нарушений со стороны ССС и скелета в позднем постменопаузальном периоде у женщин. Некоторые из представленных в обзоре данных носят предположительный характер, однако оснований для того, чтобы привлечь к этой проблеме внимание врачей и органов здравоохранения, более чем достаточно. Остается неясным, как развиваются эти заболевания, параллельно или изолированно; имеют ли они общие генетические факторы риска; наблюдаются ли ассоциации между ССЗ-АС и ОП только у женщин или у мужчин тоже; может быть, эта взаимосвязь встречается в отдельных расовых и этнических группах, поскольку у них имеются различия в МПК, метаболизме витамина D и риске развития ССЗ-АС; какие связи существуют между биологическими маркерами ССЗ-АС и ОП. Углубление знаний о распространенности этой сочетанной патологии, совместных факторах риска позволит одновременно формировать группы повышенного риска ССЗ-АС и ОП и проводить профилактику обоих заболеваний одними медикаментозными и немедикаментозными средствами.

1. Riggs B.I., Melton L.J.III. The worldwide problem of osteoporosis: insight affirmed by epidemiology. *Bone* 1995; 17:505S–11S.
2. Wenger N.K. Coronary disease in women. *Ann Rev Med* 1985; 36: 285–94.
3. Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы. *Кардиология* 2002; 42(3):80–2.
4. Cummings S.R., Nevitt M.C. Epidemiology of hip fractures and falls. In: Kleerekoper M., Krane S.M. (eds). *Clinical disorders of bone and mineral Metabolism*. Mary Ann Liebert Inc., Publishers, New York, 1989; 231–6.
5. National Center for Health Statistics (1995). «Health, United States, 1991» U.S. Public Health Service, Hyattsville, MD.
6. Gullberg B., Johnell O. et al. World-wide Projection for Hip Fracture. *Osteoporosis Int.* 1997; 7: 407–13.
7. National Center for Health Statistics. «Utilization of Short Stay Hospitals» U.S. Government Printing Office, Washington D.C., 1985.
8. Seeley D.G., Browner W.S. et al. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1991; 115 (11):837–42.
9. Melton L.J. , Chrischilles E.A. et al. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7 (9):1005–10.
10. Magaziner J., Simonsen E.M. et al. Survival experience of aged hip fracture patients. *Am J Public Health* 1989; 79 (3):274–8.
11. Jacobsen S.J., Goldberg J. et al. Race and sex differences in mortality following fracture of the hip. *Am J Public Health* 1992;82 (8): 1147–50.
12. Оганов Р.Г., Калинин А.М., Поздняков Ю.М. Профилактическая кардиология. ЗАО МИД «Синергия». 2003; 8–9.
13. Оганов Р.Г. Ишемическая болезнь сердца (профилактика, диагностика, лечение). МПЦ 1997;6–7.
14. Спиртус Т.В., Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника и шейки бедра у пациентов из эпидемиологической выборки г. Москвы. *Клин ревматол* 1997; 3:31–7.
15. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Мылов Р.М. Распространенность переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше. *Вестник травматол и ортопед им. Н.Е. Приорова* 1997; 3:20–7.
16. Руководство по остеопорозу под редакцией проф. Л.И. Беневоленской. БИНОМ. Лаборатория знаний 2003;11–53.
17. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Баркова Т.В. Эпидемиологическая характеристика переломов конечностей на популяционной выборке лиц 50 лет и старше. *Остеопороз и остеопатия* 1998;2:2–6.
18. Лесняк О.М., Евстигнеева Л.П., Кузьмина Л.И. и др. Эпидемиология переломов позвоночника и периферических костей в старших возрастных группах жителей г. Екатеринбурга. *Остеопороз и остеопатия* 1999; 2:2–4.
19. Евстигнеева Л.П., Лесняк О.М., Пивень А.И. Эпидемиология остеопоротических переломов позвоночника по данным рентгеноморфометрического анализа среди популяционной выборки г. Екатеринбурга 50 лет и старше. *Остеопороз и остеопатия* 2001;2:2–6.
20. Меньшикова Л.В., Храмцова Н.А., Ершова О.Б. и др. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования). *Остеопороз и остеопатия* 2002;1:8–11.
21. Browner W.S., Seeley D.G., Vogt T.V. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1991;338: 335–8.
22. Von der Recke P., Hansen M.A., Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999;106(3): 273–8.
23. Jorgensen L., Engstad T., Bjarne R. et. al. Bone mineral density in acute stroke patients. Low bone mineral density may predict first stroke in women. *Stroke* 2001; 32: 2956–7.
24. Mussolino M.T., Madans J.H., Gillum R.F. Bone mineral density and mortality in women and men: The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2003; 13 (10):692–7.
25. Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A. et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96 (Iss 8,15): 1059–63.
26. Hak A.E., Pols H.A.P., van Hemert A.M. et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1926–31.
27. Kiel D.P., Kaupilla L.I., Cupples L.A. et al. Bone loss and progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* 2001;68 (5):271–6.
28. Bagger Y.Z., Tanko L.B., Alexandersen P. et al. 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.
29. Tanko L.B., Christiansen C., Cox D.A. et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20(11):1912–20.
30. Tanko L.B., Bagger Y.Z., 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.
31. Banks L.M., Lees B., Macsweeney J.E. et al. Effect of degenerative spinal aortic calcification on bone density measurements in postmenopausal women: links between osteoporosis and cardiovascular disease? *Eur J Clin Invest* 1994;4(12): 813–7.
32. Frye M.A., Melton L.J., Bryant S.C. et al. Osteoporosis and calcification of aorta. *Bone Miner Res* 1992; 19: 185–194.
33. Vogt M.T., San Valentini R., Forrest K.Y. et al. Bone mineral density and aortic atherosclerosis: the study of osteoporosis fracture. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 140–5.
34. Montalcini T., Emanuele V., Ceravolo R. et al. Relation of low bone mineral density and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2004; 94(Iss 2, 15): 266–9.
35. Jorgensen L., Joakimsen O., Berntsen R. et al. Low bone mineral density is related to echogenic carotid artery plaques: a population-based study. *Am J Epidemiol* 2004;160 (6):549–949.
36. Kammerer C.M., Dualan A.A., Samollow P.B. et al. Bone mineral density, carotid artery intimal medial thickness, and the vitamin D receptor BsmI polymorphism in Mexican American women. *Calcif Tissue Int* 2004;75 (4):292–8.
37. Watson K.E., Abrolat M.L., Malone L.L. et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997;96(6):1755–60.
38. Laroche M., Pouilles J.M., Ribot C. et al. Comparison of the bone mineral content of the lower limbs in men with ischaemic atherosclerotic disease. *Clin rheumatol* 1994; 13 (4):611–4.
39. Parhami F., Mody N., Gharavi N. et al. Role of the cholesterol biosynthetic pathway in osteoblastic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Miner Res* 2002;17 (11):1997–2003.
40. Mody N., Tintut Y., Radcliff K. et al. Vascular calcification and its relation on bone calcification: possible underlying mechanisms. *J Nucl Cardiol* 2003;10(2):177–83.
41. Jono S., Ikari Y., Atsushi S. et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation* 2002;106: 1192–4.
42. Parhami F., Garfinkel A., Demer L. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(11):2346–8.
43. Parhami F., Morrow A., Daluca J. Lipid oxidation products have opposite effect 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.
44. Tintut Y., Morony S., Demer L. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(20):e6–e10, Epub 2003.
45. Yamaguchi T., Sugimoto T., Yano S. et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 2002;49(2):211–7.
46. Adams S., Braga V., Zambony M. et al. Relationship between lipids and mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int* 2004;74(2):136–42, Epub 2003.
47. Samelson E.J., Cupples L.A., Hannan M.T. et al. Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *Bone* 2004; 34(4):557–61.
48. Solomon D.H., Avorn J., Canning C.F. et al. Lipids levels and bone mineral density. *Am J Med* 2005;118(12):1414.
49. Woods A., Brull D.J., Humphries S.F. et al. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin – 6. *Eur Heart J* 2000;21: 1574–83.
50. Libby P., Sukhova G., Lee R.T. et al. Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque. *J Cardiovascular Pharmacol* 1995; 25:S9–S12.
51. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М.: Стин, 1997; 429.
52. Pasco J.A., Kotowich M.A., Henry V.J. et al. High sensitivity C-reactive protein is an independent predictor of fracture risk in elderly women. IOF world congress on osteoporosis 2–6 June 2006, Toronto, Canada, Abst P667SA, S196.
53. Baldini V., Mastropasqua M., Francucci C.M. et al. Cardiovascular disease and osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (10 Suppl):69–72.
54. Bostrom K., Watson K.E., Horn S. et al. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993;91: 1800–9.
55. Giachelli C.M., Bae N., Almeida M. et al. Osteopontin is elevated during neointima formation

- in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1993; 92: 1686–96.
56. Dhore C.R., Cleutjens J.P., Lutgens E. et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1998–2003.
57. Pinals R.S., Jabbas J.M. Tipe-IV hyperlipoproteinemia and transient osteoporosis. *Lancet* 1972; 2 (7783): 929–31.
58. Cui L.H., Shin M.X., Chung E.K. et al. Association between bonemineral density and serum lipid profiles of pre and postmenopausal rural women in South Korea. *Osteop Int* 2005; 16 (12): 1975–81.
59. Bagger Y.Z., Rasmussen H.B., Alexandersen P. et al. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipid or atherosclerosis per se? *Osteoporosis Int* 2007; 18: 505–12.
60. Thorsen K., Nordstrom P., Lorentsen R. et al. The relation between bone mineral density, insulinlike growth factor I, lipoprotein A, body composition, and muscle strength in adolescent males. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (9): 3025–29.
61. Jie K.G., Bots M.L., Vermeer C. et al. Vitamin K status and bone mass in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study. *Calcif Tissue Int* 1996; 59 (5): 352–6.
62. Tanko L.B., Bagger Y.Z., Nielsen S.B. et al. Does serum cholesterol contribute to vertebral bone loss in postmenopausal women? *Bone* 2003; 32(1): 8–14.
63. Adams M.R., Washburn S.A., Wagner J.D. et al. Arterial Changes. Estrogen Deficiency and Effects of Hormone Replacement. In Lobo R.A. (Ed.) *Treatment of postmenopausal Women. Basic and clinical aspects.* New York: Raven Press Ltd 1994; 243–50.
64. Bell D.R., Rensberger H.J., Koritnik D.R. et al. Estrogen pretreatment directly potentiates endothelium dependent vasorelaxation of porcine coronary arteries. *Am J Physiol Heart Circul Phys* 1995; 37: H 377 –H 383.
65. Ригс Б.Л., Мелтон Л.Д. III. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. Пер. с англ. БИНОМ, 2000.
66. Грацианский Н.А. Заместительная терапия эстрогенами в менопаузе: реальный метод первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин или только интересная тема для обсуждения? *Клинич. фармакол. и терапия* 1994; 3: 30–9.
67. Грацианский Н.А. Гормональная заместительная терапия эстрогенами как метод профилактики (и лечения) атеросклеротических заболеваний сосудов у женщин в менопаузе. *Кардиология* 1996; 6: 4–18.
68. Клименченко Н.И. Влияние заместительной гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему у женщин в постменопаузе. *Акушерство и гинекология* 1995; 3: 10–4.
69. Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии. Пер. с англ. 1990; 255.
70. Cameron J.R., Sorenson J. Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. *Science* 1963; 142: 100–5.
71. Heiss C.J., Sanborn C.F., Nichols D.L. et al. Associations of body fat distribution, circulation sex hormones and bone density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996; 80(5) 1591–96.
72. Rizzoli R., Bonjour J. Ph. Hormones and bones. *The Lancet* 1997; 349 (suppl. 1): 120S–123S.
73. Eriksen E.F., Colvard D.S., Berg N.J. et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988; 241(1): 84–6.
74. Kameda T., Vano H., Yuasa T. et al. Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone resorbing osteoclasts. *J Exp Med* 1997; 186(4): 489–95.
75. Prince R.L. Estrogen effects on calcitropic hormones and calcium homeostasis. *Endocrin. Rev* 1994; 15(3): 301–9.
76. Carton M., Martin J., New S. et al. Bone mass and metabolism in women aged 45–55. *Clinical Endocrinology* 1996; 44: 563–70.
77. Lindsay R. The Menopause and Osteoporosis. *Obstetrics and Gynecology* 1995; 87 (suppl. 2): 16S–19S.
78. Кулаков В.И., Сметник В.П., Юреньева С.В. и др. Хирургическая менопауза (пособие для врачей) М., 2003; 4–5.
79. Lloud T., Martel J.K., Rollings N. et al. The effect of calcium supplementation and tanner stage on bone density, content and area in teenage women. *Osteoporosis Int* 1996; 6: 276–83.
80. Recker R.R., Hinders S., Davies K.M. et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1961–66.
81. Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A. et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age and older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670–6.
82. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001; 285: 785–95.
83. Shea B., Wells G., Cranney F. et al. Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 552–9.
84. Papadimitropoulos E., Wells G., Shea B. et al. Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 560–9.
85. Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F. et al. Vitamin D and calcium to prevent hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637–42.
86. Bischoff-Ferrari H.A., Willet W.C., Wong J.B. et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta – analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2005; 293: 2257–64.
87. Porthouse J., Cockayne S., King C. et al. Randomized controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in prime care. *BMJ* 2005; 330: 1003–6.
88. Bischoff-Ferrari H.A., Orav E.J., Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and one women: 3-year randomized controlled trial. *Arch Int Med* 2006; 166: 424–30.
89. Institute for Clinical Systems Improvement. *Health Care Guideline*, 2006. HYPERLINK "http://www.icsi.org" www.icsi.org.
90. Parhami F., Tintut Y., Beamer W.G. et al. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice. *J Bone Miner Res* 2001; 16 (1): 680–7.
91. Goldberg D.H., Soleos G.J., Levesque M. Moderate alcohol consumption: the gentle faze of Janus. *Clin Biochem* 1999; 32 (7): 505–18.
92. Hoidrup S., Gornbaek M., Gottschau A. et al. Alcohol intake, beverage preference and risk of hip fracture in men and women. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 993–1001.
93. Felson D.T., Kiel D.P., Anderson J.J. et al. Alcohol consumption and hip fractures: the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 1102–10.
94. Laitinen K., Valimaki M., Keto P. Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy finish woman. *Calcif Tissue Int* 1991; 18: 224–31.
95. Hoidrup S., Gronbaek M., Pedersen A.T. et al. Hormone replacement therapy and hip fracture risk: Effect modification by tobacco smoking, alcohol intake, physical activity and body mass index. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 1085–93.
96. Hannan M.T., Felson D.T., Dawson-Hughes B. et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: The Framingham Osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 710–20.
97. Hannan M.T., Felson D.T., Dawson-Hughes D. et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: The Framingham Osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 710–20.
98. Cornuz J., Feskanich D., Willet W.C. et al. Smoking, smoking cessation and risk of fracture in women. *Am J Med* 1999; 106: 311–14.
99. Huopio J., Kroger H., Honkanen R. et al. Risk factors for premenopausal fractures: a prospective study. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 219–27.
100. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России: Автореф. дис... д-ра мед. наук, 1999, с. 21–3.
101. Клинические рекомендации «Остеопороз: диагностики, профилактики и лечение». М.: ГЭОТАР-Медиа 2005, с. 21.
102. Hsu Y.H., Veners S.A., Terwedow H.A. et al. Relation of body composition, fat mass, end serum lipids to osteoporotic fractures end bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(1): 146–54.
103. Ravn P., Cizza G., Bjarnasson N.H. et al. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 1999; 14: 1622–7.
104. Frost H.M. A determinant of bone architecture: the minimum effective strain. *Clin Orthop* 1983; 175: 286–92.
105. Coupland C.A., Grainge M.J., Cliffe S.J. et al. Occupational activity and bone mineral density in postmenopausal women in England. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 310–5.
106. Органов В.С. Гипокинезия – фактор риска остеопороза. *Остеопороз и остеопатии* 1998; 1: 13–7.
107. Gregg E.W., Cauley J.F., Seeley D.G. et al. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 129: 81–8.
108. Ulrich C.M., Georgiou C.C., Gillis D.E. et al. Lifetime physical activity is associated with bone mineral density in postmenopausal women. *J Women Health* 1999; 8: 365–75.
109. Layne J.E., Nelson M.E. The effects of progressive resistance training on bone density: a review. *Med Sci Sports Exers* 1999; 31: 25–30.
110. Sinaki M., Itoi E., Wahner H.W. et al. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10-year follow-up of postmenopausal women. *Bone* 2002; 30: 836–41.