

Связь показателей костного ремоделирования, минеральной плотности костной ткани и тяжести коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца

Раскина Т.А.¹, Летаева М.В.¹, Воронкина А.В.², Малюта Е.Б.², Хрячкова О.Н.³, Барбараш О.Л.³

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

²ГАОУ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», Кемерово, Россия;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия
¹650056, Кемерово, ул. Ворошилова 22а; ²650991, Кемерово, ул. Николая Островского, 22/7; ³650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Развитие атеросклероза — комплексный многофакторный процесс, в котором важную роль играют маркеры формирования и резорбции костной ткани и который тесно связан с кальцификацией интимы сосудов и фиброзных бляшек.

Цель исследования — оценка связи показателей костного ремоделирования (катепсин К, С-терминальный телопептид коллагена типа I — СТХI и остеопонтин), минеральной плотности кости (МПК) и тяжести коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Пациенты и методы. В исследовании участвовали 102 мужчины с верифицированной стабильной ИБС. Оценивали данные коронарографии, денситометрии, концентрацию в крови катепсина К, остеопонтина и СТХI.

Результаты. Концентрация катепсина К и СТХI у пациентов с ИБС была достоверно выше, а концентрация остеопонтина — достоверно ниже, чем у мужчин без ИБС. Не выявлено связи уровня маркеров костного ремоделирования с вариантом поражения венечных артерий и тяжестью коронарного атеросклероза. Показано, что у больных с высоким баллом коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX концентрация катепсина К при наличии остеопенического синдрома (ОПС) оказалась в 5,5 раза ниже, чем у больных с аналогичной тяжестью атеросклероза и нормальной МПК. Анализ уровня остеопонтина и СТХI с позиций наличия ОПС свидетельствует об отсутствии различий в зависимости как от варианта поражения коронарных сосудов, так и от его тяжести.

Выводы. Современные данные свидетельствуют о наличии общих механизмов развития двух социально значимых состояний — атеросклероза и ОП. Феномен «содружественного» развития этих заболеваний в основном изучался у женщин постменопаузального возраста. Однако сегодня ОП все чаще встречается и у мужчин, ассоциируясь с более тяжелыми проявлениями коронарного атеросклероза, чем у больных без признаков остеопении.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз; остеопенический синдром; катепсин К; остеопонтин; С-терминальный телопептид коллагена типа I.

Контакты: Татьяна Алексеевна Раскина; rassib@mail.ru

Для ссылки: Раскина ТА, Летаева МВ, Воронкина АВ и др. Связь показателей костного ремоделирования, минеральной плотности костной ткани и тяжести коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. Современная ревматология. 2018;12(1):26–32.

Relationship between bone remodeling markers, bone mineral density, and severity of coronary atherosclerosis in men with stable coronary heart disease

Raskina T.A.¹, Letaeva M.V.¹, Voronkina A.V.², Malyuta E.B.², Khryachkova O.N.³, Barbarash O.L.³

¹Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; ²M.A. Podgorbunsky Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Kemerovo, Russia; ³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia
¹22a, Voroshilov St., Kemerovo 650056; ²22/7, Nikolai Ostrovsky St., Kemerovo 650991; ³6, Sosnovyi Boulevard, Kemerovo 650002

The development of atherosclerosis is a complex multifactorial process, in which the markers of bone formation and resorption play an important role and which is closely related to the calcification of the vessel intima and fibrous plaques.

Objective: to assess the relationship between bone remodeling markers (cathepsin K, C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX-I) and osteopontin), bone mineral density (BMD), and severity of coronary atherosclerosis in men with stable coronary heart disease (CHD).

Patients and methods. The investigation enrolled 102 male patients with verified stable CHD. Coronary angiographic and densitometric findings and blood cathepsin K, osteopontin, and CTX-I concentrations were assessed.

Results. The concentration of cathepsin K and CTX-I was significantly higher and that of osteopontin was significantly lower in patients with CHD than in men without CHD. There was no association of the level of bone remodeling markers with the type of coronary artery lesion and

the severity of coronary atherosclerosis. Cathepsin K concentrations in patients with a high SYNTAX score of coronary atherosclerosis were shown to be 5.5 times lower in the presence of osteopenic syndrome (OPS) than in those with the similar severity of atherosclerosis and normal BMD. Analysis of osteopontin and CTX-I levels from the standpoint of the presence of OPS suggests that there are no differences in relation to both the type of coronary vessel lesion and its severity.

Conclusion. Current data suggest that there are common mechanisms for the development of two socially significant conditions: atherosclerosis and osteoporosis (OP). The phenomenon of concomitant development of these diseases has been studied mainly in postmenopausal women. Today, however, OP is also increasingly found in men, associating with more severe manifestations of coronary atherosclerosis than in patients with no signs of osteopenia.

Keywords: coronary atherosclerosis; osteopenic syndrome; cathepsin K; osteopontin; C-terminal telopeptide of type I collagen.

Contact: Tatiana Alekseevna Raskina; rassib@mail.ru

For reference: Raskina TA, Letaeva MV, Voronkina AV, et al. Relationship between bone remodeling markers, bone mineral density, and severity of coronary atherosclerosis in men with stable coronary heart disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):26–32.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-26-32>

Результаты исследований последних лет демонстрируют общие морфологические и молекулярные свойства костной и сосудистой ткани. Сосудистый кальцификат содержит костные элементы: остеокальцин, костные морфогенные белки, сиалопротейн, остеоонектин, остеоопонтин, матриксный Gla-белок, коллаген I типа, соли кальция, фосфаты, связанные с гидроксипатитом, и др. В стенке пораженной атеросклерозом артерии выявлены предшественники остеобластов, способные синтезировать минеральные компоненты, характерные для костной ткани [1, 2].

Предполагают, что определенное сходство патогенеза остеопороза (ОП) и атеросклероза обусловлено участием моноцитарных клеток, которые в одном случае дифференцируются в сосудистой стенке в макрофагоподобные «пенистые клетки», а в другом — в остеокласты. Известно, что окисленные липопротеины низкой плотности, задействованные в развитии атеросклеротического поражения сосудов, стимулируют минерализацию, опосредованную как костными остеобластами, так и остеобластоподобными клетками, изолированными из сосудистой стенки [1]. Таким образом, развитие атеросклероза тесно связано с кальцификацией интимы сосудов и особенно фиброзных бляшек, это комплексный многофакторный процесс, в котором важную роль играют маркеры формирования и резорбции костной ткани [3].

Остеокластическая резорбция и остеобластическое формирование — два разнонаправленных процесса метаболизма костной ткани. Уровень формирования и резорбции костного матрикса может быть оценен с помощью определения ферментной активности остеокластов и/или остеобластов, а также компонентов клеточного матрикса, которые высвобождаются в циркуляцию в процессе ремоделирования костной ткани. Вещества, выделяемые костными клетками, или компоненты матрикса, обнаруживаются в сыворотке крови и рассматриваются в качестве биохимических маркеров костного метаболизма.

В настоящее время выделены ключевые патогенетические биомаркеры ремоделирования костной ткани — катепсин К, остеоопонтин, С-терминальный телопептид коллагена типа I (CTXI). Катепсин К — фермент, который экспрессируется преимущественно остеокластами под действием провоспалительных цитокинов и отражает деструкцию костной ткани [4]. Остеопонтин — белок, секретируемый моноцитами, макрофагами, хондроцитами, остеокластами и остеобластами, маркер ремоделирования костной ткани [5].

CTXI — маркер деградации костной ткани, отражающий активность остеокластов.

Исследования последних лет продемонстрировали связь концентрации остеоопонтина, катепсина К, CTXI не только с ОП, но и с процессами сердечно-сосудистого ремоделирования. Однако большинство работ, посвященных оценке роли лабораторных маркеров метаболизма костной ткани в сердечно-сосудистом ремоделировании, проведено на экспериментальных моделях [5].

Цель исследования — изучение связи показателей костного ремоделирования (катепсин К, остеоопонтин и CTXI), минеральной плотности кости (МПК) и тяжести коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Пациенты и методы. В исследование включено 102 мужчины, находившихся на лечении в клинике Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний с верифицированной стабильной ИБС в период подготовки к коронарному шунтированию. Медиана возраста пациентов — 61 [55; 65] год. Контрольную группу составили 20 практически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту, медиана возраста — 60 [57; 60] лет ($p=0,344$) без клинических и ангиографических признаков ИБС.

Критериями включения являлись: возраст от 51 года до 75 лет, наличие стабильной стенокардии не выше III функционального класса по классификации Канадской ассоциации кардиологов, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелые сопутствующие заболевания, влияющие на метаболизм кости (злокачественные новообразования, ревматические заболевания, сахарный диабет 1-го типа, заболевания паразитовидных и щитовидной желез, гипогонадизм, гиперкортицизм, хроническая почечная недостаточность, синдром мальабсорбции, частичная или полная гастрэктомия, болезни системы крови, хроническая обструктивная болезнь легких, алкоголизм, синдром длительной неподвижности), прием глюкокортикоидов >3 мес, IV функциональный класс стенокардии, IV функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA, ранее перенесенная коронарная реваскуляризация.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Прото-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Концентрация катепсина К в зависимости от варианта поражения КА и наличия ОПС

Поражение КА	Группа больных	
	ОПС, Т-критерий <-1 (n=81)	нормальная МПК, Т-критерий ≥-1 (n=21)
Одно- и двухсосудистое*: n Me [25%; 75%], пмоль/л	29 10,99 [5,04; 25,34]	10 43,95 [12,77; 62,24]
Трехсосудистое**: n Me [25%; 75%], пмоль/л	38 10,72 [4,14; 16,19]	9 8,08 [5,83; 12,23]
Любое в сочетании с поражением ствола левой КА***: n Me [25%; 75%], пмоль/л	14 14,68 [8,60; 22,64]	2 —
p***	0,565	0,022
p****	0,736	—
p*****	0,337	—

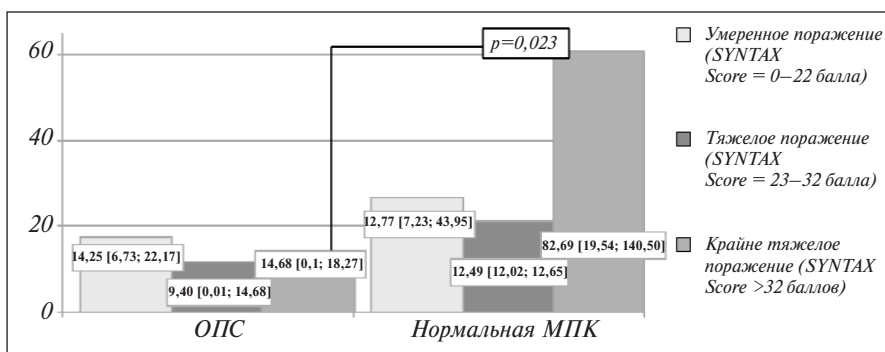


Рис. 1. Концентрация катепсина К (Me [25%; 75%], пмоль/л) в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза и наличия ОПС

кол исследования одобрен Этическим комитетом клинического центра.

Всем больным выполняли коронароангиографию, денситометрию, анализ крови для определения уровня маркеров ремоделирования костной ткани.

Полиплексионная коронарография проводилась с использованием ангиографической установки Innova (General Electric, США) для уточнения характера и тяжести поражения коронарного русла. Оценивались варианты поражения коронарных артерий (КА): одно- и двух-, трехсосудистое и поражение ствола левой КА в сочетании с любым поражением других КА. Гемодинамически значимым считали сужение >50% диаметра артерии. Для объективной оценки тяжести коронарного атеросклероза использовали шкалу SYNTAX (www.syntaxscore.com), на основании которой выделяли идентичные по тяжести поражения коронарного русла группы пациентов с умеренным (<22 баллов), тяжелым (22–32 балла) и крайне тяжелым (>32 баллов) поражением [6].

Методом двухэнергетической абсорбциометрии на рентгеновском денситометре Excell XR-46 (Norland, США) определяли МПК поясничного отдела позвоночника (L1–L4) и проксимального отдела бедренной кости. Для оценки МПК, согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2007), использовали Т-критерий, представляющий собой количест-

во стандартных отклонений МПК от референсного значения пиковой костной массы здоровой популяции [7]. Результаты денситометрии интерпретировали следующим образом: нормальная МПК (Т-критерий ≥ -1), остеопения (Т-критерий от -1 до -2,5) и ОП (Т-критерий ≤ -2,5).

Лабораторные маркеры ремоделирования костной ткани исследовали в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов в соответствии с протоколами производителей. Для оценки концентрации остеоопонтин применяли коммерческий набор OPN Enzo (США), катепсина К – Biomedica (США), СТХ I – Serum CrossLaps ELISA, IDS (США). Результаты регистрировали на планшетном ридере «Униплан» (НПФ «Пикон», Россия) с использованием фильтров, рекомендованных производителем.

Статистический анализ проводили с помощью лицензионного программного пакета Statistica версии 6.1 (StatSoft, США) для Windows. Поскольку большая часть изучаемых показателей не имела нормального распределения, для количественных признаков результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25-й; 75-й процентиля]. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах. Количественные и порядковые переменные сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для установления взаимосвязи признаков использовали корреляционный анализ Спирмена. Для всех видов анализа различия считали значимыми при p ≤ 0,05.

Результаты. Как показал анализ тяжести и характера поражения коронарного русла, у 39 (38,2%) больных имелось одно- и двухсосудистое поражение КА, у 47 (46,1%) – трехсосудистое, у 16 (15,7%) – любое поражение КА в сочетании с поражением левой КА. Умеренное поражение КА по данным шкалы SYNTAX выявлено у 57 (55,9%) больных, тяжелое – у 27 (26,5%), крайне тяжелое – у 18 (17,6%). Представленное распределение по тяжести коронарного поражения

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Концентрация остеопонтина в зависимости от варианта поражения КА и наличия ОПС

Поражение КА	Группа больных	
	ОПС, Т-критерий <-1 (n=81)	нормальная МПК, Т-критерий ≥-1 (n=21)
Одно- и двухсосудистое*:		
n	29	10
Me [25%; 75%], нг/мл	6,72 [4,30; 8,97]	7,12 [5,20; 8,58]
Трехсосудистое**:		
n	38	9
Me [25%; 75%], нг/мл	7,34 [4,72; 8,83]	6,88 [5,36; 8,50]
Любое в сочетании с поражением ствола левой КА***:		
n	14	2
Me [25%; 75%], нг/мл	6,39 [4,13; 7,97]	—
p*-**	0,451	0,870
p*-***	0,542	—
p**-***	0,261	—

характеризует пациентов, готовящихся к проведению открытой реваскуляризации миокарда.

Абсолютные значения концентрации катепсина К и СТХ1 у пациентов с ИБС оказались достоверно выше, чем у здоровых мужчин. Так, у больных с ИБС показатели катепсина К и СТХ1 составили 12,49 [5,71; 22,17] пмоль/л и 0,62 [0,41; 0,82] нг/мл, в то время как у мужчин без ИБС — 0,59 [0,01; 2,37] пмоль/л и 0,35 [0,25; 0,52] нг/мл (p<0,001 и p=0,002) соответственно. Медиана уровня остеопонтина у больных с ИБС была достоверно ниже, чем у мужчин без ИБС: 6,70 [4,54; 8,83] и 10,08 [8,74; 11,39] нг/мл соответственно (p<0,001).

Анализ изучаемых биомаркеров в сыворотке крови у пациентов с различным вариантом поражения КА (одно- и двух-, трехсосудистое поражение и поражение ствола левой КА с любым поражением других КА) не выявил достоверных различий в концентрации катепсина К, остеопонтина и СТХ1. Кроме того, не отмечено различий в уровнях всех трех биомаркеров костного ремоделирования в сыворотке крови у пациентов с различной тяжестью коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX.

Поскольку нарушение метаболизма костной ткани характерно для остеопенического синдрома (ОПС), в последующем был проведен подобный анализ в подгруппах пациентов в зависимости от показателей МПК.

По результатам денситометрии пациенты были распределены на две подгруппы: с ОПС (81/79,4% пациентов) и с нормальной МПК (21/20,6%), т. е. в когорте мужчин с ИБС лишь каждый 5-й имел нормальную МПК.

Результаты исследования маркеров костного метаболизма у мужчин с ИБС свидетельствуют о достоверном и значительном снижении уровня катепсина К в сыворотке крови у больных с ОПС в сравнении с пациентами с нормальной МПК: 11,13 [5,04; 20,81] и 16,15 [12,02; 53,92] пмоль/л соответственно (p=0,027). Концентрации остеопонтина и СТХ1 в изучаемых группах больных статистиче-

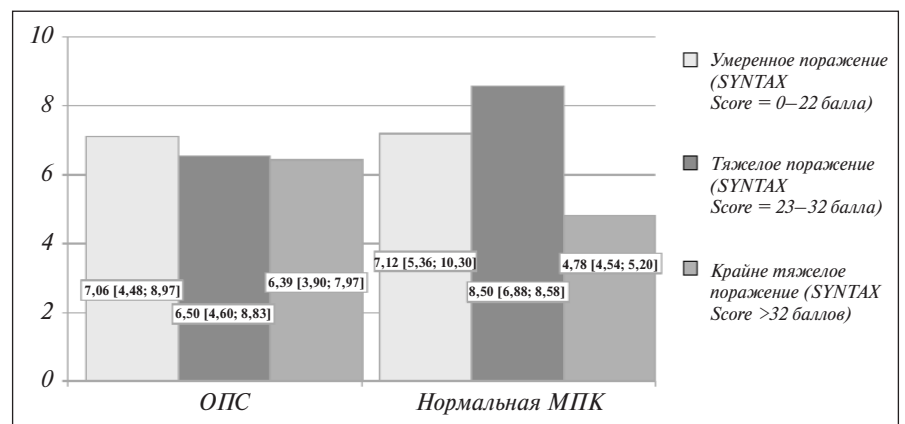


Рис. 2. Концентрация остеопонтина (Me [25%; 75%], нг/мл) в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза и наличия ОПС

ски не различались и составили соответственно: 6,65 [4,48; 8,91] и 6,70 [4,84; 8,50] нг/мл (p=0,579); 0,64 [0,44; 0,78] и 0,33 [0,22; 0,93] нг/мл (p=0,275).

При оценке уровня катепсина К в зависимости от варианта поражения КА выявлены более высокие его значения у больных с одно- и двухсосудистым поражением и нормальной МПК по сравнению с пациентами с трехсосудистым поражением КА и нормальной МПК (табл. 1). У мужчин с поражением ствола левой КА в группе с нормальной МПК изучаемый маркер оказался не сопоставим с другими вариантами поражения КА из-за малого количества пациентов. У пациентов с одно- и двухсосудистым поражением КА и нормальной МПК уровень катепсина К был сопоставим с аналогичным показателем у мужчин с таким же поражением КА и ОПС (p=0,074). Группы пациентов с ОПС и нормальной МПК при трехсосудистом поражении КА по уровню катепсина К также не различались (p=0,329). У больных с высоким баллом коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX концентрация катепсина К при наличии ОПС была в 5,5 раза ниже, чем у больных с аналогичной тяжестью атеросклероза и нормальной МПК: 14,68 [0,01; 18,27] пмоль/л против 82,69 [19,54; 140,50] пмоль/л, p=0,023 (рис. 1).

Анализ различий концентрации остеопонтина с позиций наличия ОПС показал отсутствие каких-либо различий

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 3. Концентрация С-телопептидов в зависимости от варианта поражения КА и наличия ОПС

Поражение КА	Группа больных	
	ОПС, Т-критерий <-1 (n=37)	нормальная МПК, Т-критерий ≥-1 (n=10)
Одно- и двухсосудистое*: n Me [25%; 75%], нг/мл	12 0,70 [0,49; 0,84]	2 —
Трехсосудистое**: n Me [25%; 75%], нг/мл	20 0,73 [0,44; 0,82]	8 0,33 [0,22; 1,08]
Любое в сочетании с поражением ствола левой КА***: n Me [25%; 75%], нг/мл	5 0,47 [0,44; 0,62]	0 —
p***	0,741	—
p****	0,461	—
p*****	0,377	—

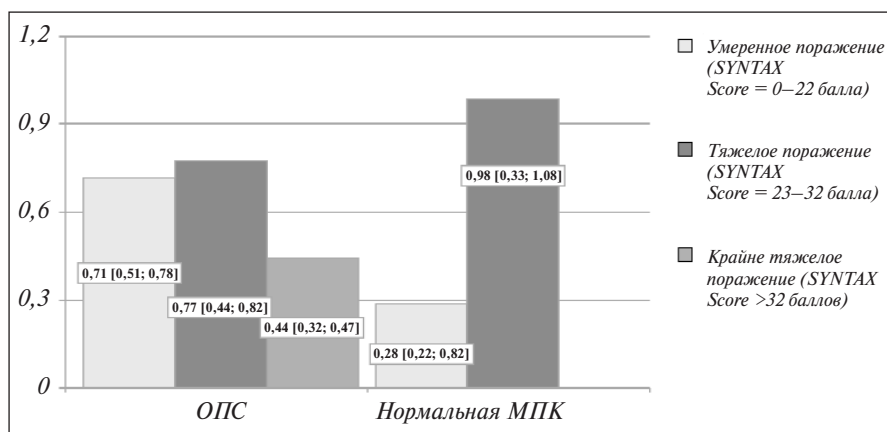


Рис. 3. Концентрация С-телопептидов (Me [25%; 75%], нг/мл) в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза и наличия ОПС

в зависимости как от варианта поражения КА, так и от его тяжести по шкале SYNTAX (табл. 2, рис. 2). У мужчин с поражением ствола левой КА и нормальной МПК изучаемый маркер оказался не сопоставим с другими вариантами поражения КА из-за малого количества пациентов.

СТХІ принято считать основным биохимическим маркером костной деградации, отражающим активность остеокластов. Однако нами не обнаружено различий в концентрации СТХІ в зависимости от показателей денситометрии у пациентов с ИБС с разными вариантами поражения КА и тяжестью коронарного атеросклероза (табл. 3, рис. 3). У мужчин с одно- и двухсосудистым поражением КА и поражением ствола левой КА в группе с нормальной МПК уровень СТХІ оказался не сопоставим с таковым при других вариантах поражения КА из-за малого количества пациентов.

Анализ корреляционных связей концентрации катепсина К, остеопонтина и СТХІ с основными показателями денситометрии и сердечно-сосудистыми событиями (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе) показал отсутствие прямой зависимости между концентрациями изучаемых биомаркеров и указанными показателями.

Обсуждение. Изучение взаимосвязи и общих механизмов развития различных заболеваний сформировало новые представления о патогенезе атеросклеротического поражения сосудистой стенки.

Исследования последних лет продемонстрировали, что процессы кальциноза артерий и минерализации костной ткани близки по этиологии и патогенезу. При кальцификации обнаруживают остеобласто-, остеокласто-, хондроцитоподобные клетки и костные матриксные белки [2]. Общее происхождение гладкомышечных клеток сосудистой стенки с остеобластами костной ткани (из мезенхимальных предшественников), а моноцитов и макрофагов с остеокластами (из гематopoэтических предшественников) объясняет единые механизмы их развития и регуляции [8].

Обсуждается роль ОПС как предиктора сердечно-сосудистых событий, в том числе инфаркта миокарда и инсульта [9]. Низкая МПК является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смерти у пожилых мужчин и женщин, более важным, чем уровни артериального давления и холестерина крови [10]. Так, M. Naves и соавт. [11] установили, что у женщин с постменопаузальным ОП снижение МПК на одно стандартное отклонение от пиковой костной массы ассоциируется с увеличением риска общей летальности на 43% и преждевременной смерти от сердечно-сосудистой патологии.

Ряд авторов связывает ОП с прогрессированием атеросклероза, в том числе с кальцификацией стенок сосудов [12]. У женщин с остеопоротическими переломами отмечено нарастание частоты кальцификации аорты и КА, выраженность которой коррелирует со снижением МПК [13]. Так, S.O. Song и соавт. [14] выявили связь между снижением МПК позвоночника и проксимального отдела бедренной кости и увеличением содержания кальция в КА по данным электронно-лучевой компьютерной томографии. В других исследованиях также установлено, что у пациентов со сни-

жением МПК чаще наблюдается повышение концентрации липидов в крови, развивается более тяжелый атеросклероз КА, значительно увеличивается риск развития инсульта и инфаркта миокарда [15].

Еще одним доводом в пользу существования возможной связи между ОП и кардиоваскулярными заболеваниями может служить выявленная в некоторых работах корреляция между МПК и изменением сосудистого русла. Большинство таких исследований было проведено у женщин постменопаузального возраста [9]. В некоторых исследованиях отмечена связь между низкими показателями МПК в различных отделах скелета и кальцинированием коронарных сосудов [16]. По мнению некоторых авторов, значительное снижение МПК проксимального отдела бедренной кости у женщин может косвенно указывать на повышенный риск не только перелома, но и ИБС. Так, Р.А. Marcovitz и соавт. [16] указали на высокий риск поражения коронарных сосудов при ОП. В противоположность этому Е.Ж. Samelson и соавт. [17], используя результаты Framingham Study (1236 женщин и 823 мужчины), получили неожиданные данные для женщин: чем меньше был кортикальный индекс, т. е. более выраженная потеря кости, тем меньше частота кардиоваскулярных заболеваний. У мужчин подобной ассоциации не выявлено. В. Sinnott и соавт. [18] обследовали 313 женщин и 167 мужчин и установили, что если в анализе учитывается возраст, то ОП и атеросклероз оказываются независимыми заболеваниями.

Кальцификация сосудов может потенцировать дисбаланс процессов формирования и резорбции костной ткани, сопровождая развитие ОПС [19]. Тонкие механизмы реципрокной регуляции атеросклероза, кальцификации артерий и костного остеогенеза по-прежнему остаются неизвестными [3]. Изучению взаимосвязи ОП и атеросклероза посвящено не так много работ, они проводились преимущественно у женщин с постменопаузальным синдромом, их результаты носят противоречивый характер, что определяет актуальность исследования данной проблемы у мужчин.

В нашем исследовании у больных ИБС выявлен значительно высокий уровень катепсина К. Последние данные свидетельствуют о том, что катепсин К (цистеинпротеаза) может активно разрушать коллаген I и II типов — основной компонент матрикса кости и атеросклеротической бляшки [4]. Катепсин К участвует в процессах ремоделирования архитектуры экстрацеллюлярного матрикса интимы артерий, стимулируя атерогенез и разрыв атеросклеротической бляшки [20]. ОПС у больных с ИБС ассоциировался с достоверно низкими показателями этого биомаркера по сравнению с его уровнем у пациентов с нормальной МПК. Однако является ли его снижение маркером тяжести поражения КА, связанным с наличием ОПС, или катепсин К — самостоятельный фактор, вовлеченный в патологический процесс, покажут будущие исследования.

Мы не выявили явной зависимости между такими показателями метаболизма костной ткани, как остеокальцин и СТХ1, и тяжестью коронарного атеросклероза, что заставляет искать другие, более тонкие механизмы, объединяющие эти патологические процессы. Имеются работы, объясняющие развитие ОП, атеросклероза и кальцификации элементов сердечно-сосудистой системы тканеспецифичным ответом на воспаление [19], что определяет формирование нового взгляда на связь воспалительных механизмов атерогенеза, эктопической кальцификации и остеопороза.

Выводы. Таким образом, в настоящее время накоплены данные, свидетельствующие о наличии общих механизмов развития двух социально значимых состояний — атеросклероза и ОП. Феномен «содружественного» развития этих заболеваний в основном изучался у женщин постменопаузального возраста. Современные данные указывают на то, что ОП все чаще встречается и у мужчин, ассоциируясь с более тяжелыми проявлениями коронарного атеросклероза, чем у больных без признаков остеопении. Дальнейшие исследования этой проблемы позволят разработать теоретическую основу для новых подходов к профилактике и лечению как атеросклероза, так и ОП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин АЛ, Наумов АВ. Остеопороз. Руководство для практикующих врачей. Москва: Эксмо; 2015. 180 с. [Vertkin AL, Naumov AV. Osteoporoz. *Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei* [Osteoporosis. A guide for practitioners]. Moscow: Eksmo; 2015. 180 p.]
2. Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Dec;21(12):1998-2003.
3. Барбараш ОЛ, Лебедева НБ, Коков АН и др. Связь биохимических маркеров метаболизма костной ткани, остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз.* 2015;11(2):5-13. [Barbarash OL, Lebedeva NB, Kokov AN, et al. The relationship of biochemical markers of bone metabolism, osteopenic syndrome and coronary atherosclerosis in men with stable coronary heart disease. *Ateroskleroz.* 2015;11(2):5-13. (In Russ.).]
4. Долженко А, Рихтер Т, Сагаловски С. Кальцификация сосудов, атеросклероз и потеря костной массы (остеопороз): новые патофизиологические механизмы и перспективы развития медикаментозной терапии. Альманах клинической медицины. 2016 Апрель-май;44(4):513-34. [Dolzenko A, Richter T, Sagalovsky S. Vascular calcification, atherosclerosis and bone loss (osteoporosis): new pathophysiological mechanisms and future perspectives for pharmacological therapy. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny.* 2016 Apr-May; 44(4):513-34. (In Russ.).] doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-513-534
5. Лутай МИ, Голикова ИП. Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска. Часть I. Патогенез и маркеры отложения кальция в стенке сосуда. Украинский кардиологический журнал. 2014;(6):92-100. [Lutai MI, Golikova IP. Calcification of the coronary arteries, aorta, heart valves and coronary heart disease: pathophysiology, relationship, prognosis, risk stratification. Part I. Pathogenesis and markers of calcium deposits in the vessel wall. *Ukrainskii kardiologicheskii zhurnal.* 2014; (6):92-100. (In Russ.).]
6. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2005 Aug;1(2):219-27.
7. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ. Остеопороз. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-медиа; 2009. 272 с. [Leshnyak OM, Benevolenskaya LI. *Osteoporoz. Klinicheskie rekomendatsii* [Osteoporosis. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-media; 2009. 272 p.]
8. Агеев ФТ, Баринаева ИВ, Середенина ЕМ и др. Механизмы формирования кальцификации артерий. Кардиологический

- вестник. 2012;7(2):57-63. [Ageev FT, Barinova IV, Seredenina EM, et al. Mechanisms of calcification of the arteries. *Kardiologicheskii vestnik*. 2012;7(2):57-63. (In Russ.)].
9. Аникин СГ, Беневоленская ЛИ, Демин НВ и др. Остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания. Научно-практическая ревматология. 2009;47(4):32-40. [Anikin SG, Benevolenskaya LI, Demin NV, et al. Osteoporosis and cardiovascular diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(4):32-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1148
10. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *QJM*. 2005 Jul;98(7):467-84. Epub 2005 Jun 13.
11. Naves M, Rodriguez-Garcia M, Diaz-Lopez JB, et al. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int*. 2008 Aug;19(8):1161-6. doi: 10.1007/s00198-007-0539-1. Epub 2008 Jan 8.
12. Den Uyl D, Nurmohamed MT, van Tuyl LH, et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk: a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jan 17;13(1):R5. doi: 10.1186/ar3224.
13. Periard D, Folly A, Meyer MA, et al. Aortic calcification and risk of osteoporotic fractures. *Rev Med Suisse*. 2010 Nov 17; 6(271):2200-3.
14. Song SO, Park KW, Yoo SH, et al. Association of coronary artery disease and osteoporotic vertebral fracture in Korean men and women. *Endocrinol Metab*. 2012;27(1): 39-44.
15. Persy V, D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol Med*. 2009 Sep;15(9):405-16. doi: 10.1016/j.molmed.2009.07.001. Epub 2009 Sep 3.
16. Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005 Oct 15;96(8):1059-63. Epub 2005 Aug 22.
17. Samelson EJ, Kiel DP, Broe KE, et al. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 2004 Mar 15;159(6):589-95.
18. Sinnott B, Syed I, Sevrukov A, et al. Coronary calcification and osteoporosis in men and postmenopausal women are independent processes associated with aging. *Calcif Tissue Int*. 2006 Apr;78(4):195-202. Epub 2006 Apr 13.
19. Hjortnaes J, Butcher J, Figueiredo JL, et al. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodelling: a role for inflammation. *Eur Heart J*. 2010 Aug;31(16):1975-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehq237. Epub 2010 Jul 2.
20. Barascuk N, Skjot-Arkil H, Register TC, et al. Human macrophage foam cells degrade atherosclerotic plaques through cathepsin K mediated processes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010 Apr 21;10:19. doi: 10.1186/1471-2261-10-19.

Поступила 14.04.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.