

УДК: 616.13-004.6+616.379-008.64]-073.7

АТЕРОКАЛЬЦИНОЗ И ОСТЕОПОРОЗ. СВЯЗИ И УСЛОВИЯ ВЗАИМНОГО ВЛИЯНИЯ. ОБЗОР

В.Л. Масенко, С.Е. Семенов, А.Н. Коков*Федеральное Государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия*

VASCULAR CALCIFICATION AND OSTEOPOROSIS. THE LINKS AND CONDITIONS INTERFERENCE. REVIEW

V.L. Masenko, S.E. Semenov, A.N. Kokov**Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia**

Наиболее часто атеросклероз поражает аорту, коронарные, подвздошные и экстракраниальные артерии. Атерокальциноз является одним из патоморфологических проявлений изменения сосудистой стенки при атеросклерозе. Вместе с патоморфологическим развитием атеросклеротической бляшки увеличивается и доля соединений кальция, входящих в ее состав. Изучению вопроса о взаимосвязи кальциноза коронарных и сонных артерий посвящено немало исследований. В кальциевых депозитах артериальной стенки обнаружены белки, характерные для костного матрикса. Никого не удивляет ухудшение состояния костной ткани с возрастом, и объясняется это тесными биологическими и патогенетическими связями атеросклеротической кальцификации и остеогенеза. Не могут ли вымывающиеся компоненты костного матрикса «оседать» в атеросклеротических бляшках?

Этому предположению посвящено немало исследований. С одной стороны, доказано, что значительная потеря костной массы коррелирует с более быстрым прогрессированием кальцификации сосудов, увеличением риска смертности от ишемической болезни сердца и других форм атеросклероза. При этом отмечены неоднозначные результаты в отношении гендерных различий остеопороза у больных с ИБС, связанных с обычно низкой физической активностью, объемом жировой ткани, количеством беременностей, лактацией и менопаузой. Сахарный диабет выделен особо среди факторов, влияющих на снижение минеральной плотности костной ткани и выраженность кальциноза сосудистой стенки с повышением риска развития сосудистых катастроф от 150% до 400%. Но в отношении влияния нарушений углеводного обмена на минеральную плотность кости, а также на ее «качество» с повышенным риском переломов по данным мировой литературы мнения ученых расходятся.

Так, прогностическая шкала FRAX признана ценным высокоинформативным методом по прогнозированию риска переломов в общей популяции, но также отмечается, что в отношении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа FRAX существенно недооценивает риск развития переломов, что связывают с трансформацией микроархитектуры кости с увеличением плотности и толщины кортикального слоя, приводящей к ложному увеличению минеральной плотности костной ткани.

«Золотым стандартом» диагностики остеопороза принято считать рентгеновскую двухэнергетическую денситометрию, а количественную оценку кальциноза как коронарных, так и брахиоцефальных артерий – мультиспиральную компьютерную томографию с использованием шкалы Agatson.

На сегодняшний день понятно, что атеросклеротическая кальцификация и процесс минерализации костей, безусловно, имеют ряд схожих звеньев патогенетического процесса, однако однозначного ответа на вопрос о наличии или отсутствии прямой взаимосвязи атерокальциноза и изменения минеральной плотности костей скелета пока не получено.

Ключевые слова: атерокальциноз, остеопороз, сахарный диабет, атеросклероз, КТ, денситометрия.

The most commonly atherosclerosis affects the aorta, coronary, iliac and extracranial arteries. Calcification is a pathological manifestation of vascular changes in atherosclerosis. At the pathologic development of

atherosclerotic plaques and increasing the proportion of calcium compounds, included in its composition. Study on the relationship of calcification of the coronary and carotid arteries subject of many studies. The calcium deposits found arterial wall proteins specific to bone matrix. No one was surprised by the deterioration of bone tissue with age, and this is due to close biological and pathogenetic links atherosclerotic calcification and bone formation. They could not washed out components of the bone matrix «settle» in atherosclerotic plaques?

This assumption is the subject of many studies. On the one hand, it is proved that a significant bone loss correlates with a more rapid progression of vascular calcification, increased risk of mortality from coronary heart disease and other forms of atherosclerosis. At the same time marked by mixed results with regard to gender differences in osteoporosis in patients with coronary artery disease, usually associated with low physical activity, the volume of adipose tissue, the number of pregnancy, lactation and menopause. Diabetes highlighted especially among the factors influencing the decline in bone mineral density and degree of calcification of the vascular wall with an increased risk of vascular events by 150% to 400%. But on the impact of violations of carbohydrate metabolism in the bone mineral density, as well as its «quality» with an increased risk of fractures according to world literature among scientists disagree.

Thus, the predictive scale FRAX prized highly informative method for predicting fracture risk in the general population, but also noted that in patients with diabetes type 2 FRAX type significantly underestimates the risk of fracture, which is associated with a transforming bone microarchitecture with an increase in density and thickness cortical layer, resulting in a false increase in bone mineral density.

«Gold» standard for diagnosing osteoporosis is considered to be an X-ray dualenergy densitometry and quantitative assessment of coronary calcification how and brachiocephalic arteries - multislice computed tomography using Agatston scale.

To date, it is clear that atherosclerotic calcification and bone mineralization process, of course, have a number of similar parts of the pathogenetic process, however, a clear answer to the question about the presence or absence of a direct relationship calcification and changes of mineral bone density is not obtained.

Keywords: atherosclerosis, calcification, osteoporosis, diabetes, CT, densitometry.

Вопросы взаимосвязи атеросклероза коронарных и сонных артерий

По современным оценкам, атеросклероз является причиной более половины всех случаев смерти. При этом изолированное поражение одного сосудистого бассейна встречается все реже [1]. Наиболее часто атеросклероз поражает аорту, коронарные, подвздошные и экстракраниальные артерии. Согласно определению ВОЗ, атеросклероз – это «разнообразные сочетания изменений внутренней оболочки артерий, которые проявляются очаговыми отложениями липидов, сложных соединений углеводов, элементов крови и циркулирующих в ней веществ, образованием соединительной ткани с отложениями кальция». Атерокальциноз является одним из патоморфологических проявлений изменения сосудистой стенки при атеросклерозе. Доказано, что отложение кальция в формирующуюся атеросклеротическую бляшку (АСБ) происходит на самых ранних этапах ее развития – подобные изменения со стороны сосудистой стенки при атеросклерозе отмечаются уже на этапе липидных «пятен» и «лент» [2]. Вместе с патоморфологическим развитием АСБ увеличивается и доля соединений кальция, входящих в ее состав. В первую очередь

это касается минеральных отложений, имеющих химический состав, схожий с неорганическим костным матриксом [3, 4].

Изучению вопроса о взаимосвязи кальциноза коронарных и сонных артерий посвящено немало исследований [5, 6, 7]. Однако до сих пор остается нерешенным вопрос о корреляции тяжести поражения коронарных артерий с поражением сонных артерий. Сужение сонных артерий часто рассматривается как предиктор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [8], так как морфология бляшки в сонной артерии ассоциируется с неоднородностью бляшек в коронарных артериях, нестабильностью течения коронарной болезни сердца [9]. Но существует и мнение об отсутствии какого-либо обоюдного влияния и взаимосвязи кальциноза коронарного и каротидного бассейнов [10].

Взаимосвязь атерокальциноза и изменений минеральной плотности костей скелета. Возрастные и гендерные особенности

Ранее считалось, что кальцификация является пассивным процессом поглощения [11], но более поздние исследования опровергают такую позицию [12]. Считают, что процесс напомина-

ет таковой при активном костеобразовании [13]. И в костной ткани, и в кальцинированных АСБ обнаружены одинаковые клетки-предшественники [14]. В кальциевых депозитах артериальной стенки обнаружены белки, характерные для костного матрикса, такие как коллаген I типа, гамма-карбоксиглутамат, костный морфогенный белок, остеокальцин, остонектин, остеопонтин и костный сиалопротеин. Кроме того, при гистоморфологическом анализе удаленных АСБ в стенках артерий обнаружены хондроцито-подобные клетки, остеокласты и гемопоэтические клетки костного мозга [15].

Никого не удивляет ухудшение состояния костной ткани с возрастом, и объясняется это тесными биологическими и патогенетическими связями атеросклеротической кальцификации и остеогенеза [16].

Остеопороз – заболевание, сопровождающееся снижением плотности костной ткани и нарушением микроархитектоники кости, следствием чего является ее повышенная хрупкость и предрасположенность к переломам. С развитием денситометрических диагностических методик, способных выявить снижение костной массы, появилось разделение сниженной плотности кости на понятия «остеопороза» и «остеопении». Снижение костной плотности на 1-2,5 стандартных отклонения от нормативных показателей пика костной массы (SD) расценивается как остеопения, снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) более чем на 2,5 стандартных отклонения – как остеопороз [17]. Наличие одного или более переломов в анамнезе при верифицированных денситометрических признаках остеопороза трактуется как «тяжелый остеопороз» [18, 19, 20]. С клинической точки зрения остеопения отражает снижение МПКТ без клинических проявлений, свойственных остеопорозу [21], и представляет наибольший интерес для своевременной ранней профилактики остеопороза и его осложнений. Распространенность остеопенического синдрома среди лиц обоего пола старше 50 лет в настоящее время делают его одной из серьезнейших проблем современного здравоохранения. Остеопороз диагностируется у каждой третьей женщины и каждого шестого мужчины в возрасте после 50 лет, а каждая вторая женщина и каждый восьмой мужчина современной популяции будут иметь остеопороз в последующие годы жизни [17].

Подобные гендерные различия объясняются рядом особенностей остеопенического синдрома у мужчин. Мужчины имеют более крупные, а следовательно, более прочные кости [22]. В возрасте 30-40 лет у мужчин резорбция кости превышает формирование, что приводит к потере костной массы около 0,5% - 1,0% в год. Также у мужчин отмечено ухудшение микроархитектоники кости с возрастом, а именно истончение трабекул, тогда как у женщин, в первую очередь, определяется нарушение связи между трабекулами [23]. Баланс эстрогенов и андрогенов играет крайне важную роль в метаболизме костной ткани – хорошо прослеживается связь между содержанием в крови половых гормонов эстрадиола и тестостерона с плотностью костной ткани [24].

Разные виды остеопороза по-разному отражаются на кортикальном и губчатом слое кости: при постменопаузальном, стероидном, гипогонадальном остеопорозе отмечено снижение плотности преимущественно трабекулярного слоя, а при сенильном, диабетическом и гипертиреоидном – кортикального [25, 26].

Неорганический состав губчатого вещества кости весьма разнообразен, но основную его часть представляют соединения кальция и фосфора. Учитывая биологические связи атеросклероза и остеопороза, невольно напрашивается вопрос: не могут ли вымывающиеся компоненты костного матрикса «оседать» в АСБ? Этому предположению существует немало подтверждений, нашедших отражение в литературе [27, 28, 29]. В кальцинированных бляшках была обнаружена эктопическая костная ткань, а в стенках артерий отмечены остеобласто- и остеокластоподобные клетки [30]. Многочисленные клеточные и молекулярные элементы, такие как коллаген I типа, остонектин, остеопонтин, остеопрогерин, окисленные липиды, регулируют процессы как костной, так и эктопической васкулярной минерализации [15], оказывая взаимное негативное влияние атеросклероза и остеопороза.

Доказано достоверное увеличение отложения кальция в коронарных артериях при снижении плотности костной ткани и увеличение риска развития инфаркта миокарда (ИМ) [31]. Schulz E. с соавторами обнаружили, что пациенты с выраженной кальцификацией сосудистой стенки часто имеют низкую плотность костной ткани и что значительная потеря костной массы у таких

лиц коррелирует с более быстрым прогрессированием кальцификации брюшной аорты, в то время как низкие значения МПКТ коррелируют с некальцифицированными бляшками [32]. В своем исследовании Kado D.M. с соавторами показали, что снижение показателя МПКТ на одно стандартное отклонение относительно возрастной нормы увеличивает риск смертности от ишемической болезни сердца и других форм атеросклероза в 1,2 раза [33]. У женщин с пониженными показателями костной массы в 1,9 раза выше риск развития инсульта, чем у женщин аналогичного возраста без снижения МПКТ. Исследователи подчеркивают, что низкая МПКТ является достоверным предиктором инсульта у женщин [34]. Доказано также, что у пациентов мужского пола со снижением МПКТ развивается более тяжелый коронарный атеросклероз [35, 36].

Отмечены неоднозначные результаты в отношении гендерных различий остеопороза у больных с ИБС. Если в отношении женщин с ишемической болезнью сердца установлена связь между снижением костной массы и ухудшением прогноза сердечно-сосудистых заболеваний [37], то в отношении мужчин данные весьма неоднозначны [38]. Предрасполагающие к остеопорозу факторы, присущие женщинам, такие как низкая физическая активность, количество беременностей более трех, длительная лактация, ранняя менопауза, имеют доказанное влияние на плотность костной ткани [39]. Кроме того, отмечается более высокий риск развития остеопороза у женщин с низкой массой тела, так как жировая ткань участвует в процессе трансформации надпочечниковых андрогенов в эстрогены. К такому выводу пришли Broussard D.L. с соавторами, отметив при этом, что низкая плотность костной ткани имеет прогностическое значение в отношении риска развития ИБС у лиц женского пола [31]. А вот S. Beer et al., проанализировав данные 623 пациентов мужского пола, пришли к выводу, что низкая плотность костной ткани не связана с верифицированным при коронарографии атеросклерозом венечных артерий [40]. В исследовании же MINOS, включающем 744 пациента мужского пола старше 50 лет, обнаружено 2-кратное увеличение риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта у лиц, имеющих низкие значения костной плотности [41]. Имеют место данные о том, что тяжелое поражение коронарного русла у мужчин коррелирует с коро-

нарным кальцинозом и ассоциируется со снижением МПКТ [36].

Сахарный диабет как независимый фактор риска при атеросклерозе и остеопорозе

Среди общих факторов, влияющих на выраженность кальциноза сосудистой стенки и снижение МПКТ, таких как пол, возраст, курение и наследственность, особое место занимает сахарный диабет (СД). Кроме наиболее известных микроангиопатических осложнений, таких как ретино- и нефропатия, существуют и макроангиопатические поражения: поражение коронарных артерий и периферических сосудов, в частности, сонных артерий. Применительно к коронарным артериям известно, что диабет ухудшает ранний и поздний прогнозы при остром коронарном синдроме, нестабильной стенокардии или не-Q-образующем ИМ по сравнению с пациентами без нарушения углеводного обмена [42]. Пациенты с диабетом имеют четырехкратное увеличение количества вовлеченности в патологический процесс периферических артерий [43], чаще имеют место ослабление пульсации артерий стопы и аномальные показатели плече-лодыжечного индекса. Наличие сопутствующего СД приводит к изменению самого характера поражений периферических артерий, негативно сказывается на состоянии церебральных артерий, подобно его воздействию на коронарные артерии и артерии нижних конечностей. Частота инсульта у пациентов с диабетом в 3 раза выше, чем в контрольной группе. Риск развития ишемического инсульта увеличивается от 150% до 400% для пациентов с СД, а также связан с ухудшением гликемического контроля [44].

Но определено также, что выраженный кальциноз коронарного русла сочетается с выраженным кальцинозом брахиоцефальных артерий, и независимо от СД. Некоронарное сосудистое русло, в частности брахиоцефальные артерии, обычно подвергаются кальцинозу у пациентов старше 60 лет, тогда как увеличение визуализируемого кальция в стенке коронарных артерий наблюдалось у пациентов более молодого возраста (молже 60 лет) [45]. Прямая линейная связь наличия кальцификатов в исследуемых сосудах с сопутствующим СД у больных МФА свидетельствует о влиянии СД 2-го типа на активность развития МФА с вероятным потенцированием кальцифи-

кации АСБ [46]. Основным механизмом воздействия СД на течение МФА является изменение функции эндотелия, гладкомышечных клеток и тромбоцитов. Гипергликемия прямо и опосредованно влияет на синтез и биодоступность оксида азота, что, в свою очередь, приводит к снижению нормальной вазодилатации. С другой стороны, гипергликемия увеличивает продукцию вазоконстрикторов. Снижение количества оксида азота и синтеза коллагена, увеличение активности тромбоцитов и повышение факторов свертываемости крови приводит к ускоренному формированию атеросклеротического поражения артериальной стенки, а также к нестабильности образующихся АСБ.

В отношении влияния нарушений углеводного обмена на МПКТ, а также на «качество» кости в целом, по данным мировой литературы, мнения ученых расходятся [47]. В своем исследовании P. Vestergaard установил, что пациенты с СД 2-го типа имеют парадоксально высокую плотность костной ткани, но при этом повышенный риск переломов [48]. Результаты другого исследования, в которое было включено 390 пациентов, также подтверждают гипотезу о несоответствии плотности кости и риска патологических переломов у больных СД 2-го типа, но объясняют это несоответствие прежде всего медикаментозной терапией с использованием инсулина [49].

Представлены данные, что МПКТ у больных с СД 2-го типа ниже, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена, но все же выше, чем у пациентов с СД 1-го типа [50]. Существуют данные об увеличении риска перелома шейки бедренной кости у пациентов с СД 2-го типа в 2,6 раза. [51]. В исследовании, посвященном МПКТ у больных с СД, определяющую роль в хрупкости костей отводят нарушению структуры костной ткани и снижению ее «качества» за счет более пористой микроархитектуры [52].

В 2008 году создан инструмент по прогнозированию 10-летнего риска развития переломов бедренной кости и/или тел позвонков – прогностическая шкала FRAX (Fracture Risk Assessment Tool). Данная шкала предполагает две математические модели, одна из которых учитывает денситометрические значения МПКТ шейки бедренной кости, а другая использует индекс массы тела (ИМТ). Модель с использованием значений МПКТ признана более эффективной, но в то же время менее доступной для широкого ис-

пользования, так как диагностические денситометрические методики не носят скринингового характера. Вторая модель, использующая ИМТ, обладает меньшей прогностической ценностью. В 2011 году проведено мультиэтническое исследование, включающее 16885 пациентов, из которых 1969 имели сопутствующий СД 2-го типа [53]. По результатам этого исследования FRAX признан ценным высокоинформативным методом по прогнозированию риска переломов в общей популяции, но есть мнение, что в отношении пациентов с СД 2-го типа инструмент FRAX существенно недооценивает риск развития переломов [54]. Снижение прогностической способности FRAX у пациентов с СД связывают с трансформацией микроархитектуры кости с увеличением плотности и толщины кортикального слоя, что приводит к ложному увеличению МПКТ [48, 55].

Диагностика, прогностическая значимость и взаимозависимость атерокальциноза и изменений минеральной плотности костей скелета у пациентов с мультифокальным атеросклерозом

В своем обзоре Ghada N. Farhat, Jane A. Cauley рассматривают несколько гипотез относительно связи кальциноза артериальной стенки и состояния костной ткани, в том числе общие патофизиологию, генетические факторы и причинно-следственную связь [56]. Авторы используют результаты более 10 массивных проспективных и ретроспективных исследований за период 1991-2008 гг., проведенных в разных уголках земного шара. Результаты этих исследований породили немало споров относительно того, какие методы исследования наиболее эффективны в отношении определения показателей кальциноза сосудистой стенки и состояния костной ткани. В зависимости от поставленных задач в исследованиях использовались МСКТ, МРТ и УЗИ сосудов и костной ткани. И если в отношении костно-суставной системы «золотым стандартом» диагностики остеопороза принято считать рентгеновскую двухэнергетическую абсорбциометрию (уровень доказательности А) [57], то в отношении исследования сосудистой стенки на предмет отложения кальция все еще ведется активный поиск методики, отвечающей требованиям наличия как качественных, так и коли-

чественных показателей кальциноза. Если выявление кальцинатов с помощью МРТ в настоящее время сопряжено с рядом сложностей, главной из которых является отсутствие сигнала от кальция [58], то при ультразвуковом исследовании сосудов нет рекомендуемых количественных показателей самой АСБ за исключением увеличения комплекса интима-медиа более 1,1 мм [59]. Между тем, именно плотный, то есть кальцинированный компонент бляшки является наименее изученным в отношении «нестабильности» АСБ [60]. Чувствительность наиболее «приближенного» к объекту исследования внутрисосудистого УЗИ в отношении кальцинатов площадью менее 0,05 мм², составляет не более 65% [61] при высокой стоимости и недостаточной распространенности в клинической практике, тогда как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в виде скрининга для пациентов с МФА показывает сравнительно отличные результаты.

Основу современного подхода к оценке сердечно-сосудистого риска с позиции количественной оценки кальция заложил А. Agatson в 1990 году, предложив систему определения степени кальциноза и шкалу, которая впоследствии стала носить его имя [62]. На сегодняшний день МСКТ признана «золотым стандартом» диагностики и количественной оценки кальциноза коронарных артерий [63]. А. Hyder использовал МСКТ в качестве метода исследования кальциноза сосудистой стенки подвздошных, сонных и коронарных артерий и для оценки степени разрежения костной ткани тел поясничных позвонков. При проведении многофакторного логистического анализа с возможными факторами риска и полом были получены данные о связи плотности костной ткани и кальцинозом сосудистой стенки [64].

Но возможно ли, зная особенности строения АСБ коронарного и/или каротидного русла, учитывая биологические связи процессов остеопороза и атерокальциноза, прогнозировать развитие остеопенического синдрома у пациентов с МФА? В попытке оценить такую взаимозависимость с верифицированной ИБС была показана достоверная связь между кальциевым индексом (КИ) и количеством пораженных коронарных артерий, тяжестью коронарного поражения по шкале Syntax, отмечена отрицательная корреляция между КИ и МПКТ проксимальной части бедренной кости и Т-критерием (стандартным отклонением от пиковой костной массы), между

Т-критерием бедренной кости и числом пораженных артерий [65]. С одной стороны, наличие такой корреляции может быть обусловлено общими патогенетическими как системными, так и локальными механизмами, приводящими к смене дислокации кальция. С другой стороны, опять не исключается влияние возраста, который может оказаться определяющим фактором, связывающим остеопению и атеросклероз [66].

Таким образом, атеросклеротическая кальцификация и процесс минерализации костей, безусловно, имеют ряд схожих звеньев патогенетического процесса. Однако однозначного ответа на вопрос о наличии или отсутствии прямой взаимосвязи атерокальциноза и изменения минеральной плотности костей скелета пока не получено. Вероятно, инволюционные изменения в системах организма человека происходят с разной скоростью в зависимости от генотипических особенностей, но при этом сохраняется взаимозависимость между изменениями в различных органах и тканях. Следует подчеркнуть неоднозначность данных литературы, противоречивые данные которой оставляют вопрос о связи остеопении и сердечно-сосудистых заболеваний открытым, хотя, судя по немалому количеству публикаций, в руках исследователей имеется довольно много разнообразных инструментов для изучения этой сложной и важной проблемы, а самое главное – интерес к этой теме не только не ослабевает, но становится все более очевидным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Бокерия Л. А. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии. 3-е изд., перераб. и доп. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2013.
Bokeriya L. A. Lekcii po serdechno-sosudistoï hirurgii. 3-e izd., pererab. i dop. M.: NCSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN; 2013. [in Russ]
2. Di Tomaso G. Díaz-Zuccarini V., Pichardo-Almaraz C. A multiscale model of atherosclerotic plaque formation at its early stage. IEEE Trans Biomed Eng. 2011 Dec;58(12):3460-3. DOI: 10.1109/TBME.2011.2165066.
3. Lara M.J., Ros E., Sierra M., Dorronsoro C., Aguilar J. Composition and Genesis of Calcium Deposits in Atheroma Plaques. Ultrastruct Pathol. 2014 May;38(3):167-77. DOI: 10.3109/01913123.2013.829149.
4. McCarty M.F., DiNicolantonio J.J. The

Molecular Biology and Pathophysiology of Vascular Calcification. *Postgrad Med.* 2014 Mar; 126(2):54-64. DOI: 10.3810/pgm.2014.03.2740.

5. Rozie S., de Weert T.T., de Monyé C., Homburg P.J., Tanghe H.L., Dippel D.W. et al. Atherosclerotic plaque volume and composition in symptomatic carotid arteries assessed with multidetector CT angiography; relationship with severity of stenosis and cardiovascular risk factors. *Eur Radiol.* 2009 Sep;19(9):2294-301. DOI: 10.1007/s00330-009-1394-6.

6. Kim G.H., Youn H.J., Choi Y.S., Jung H.O., Chung W.S., Kim C.M. Carotid artery evaluation and coronary calcium score: which is better for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular disease? *Int J Clin Exp Med.* 2015 Oct 15;8(10):18591-600.

7. Polak Joseph F., Tracy Russell, Harrington Anita, Zavodni Anna E. H., O'Leary Daniel H. Carotid artery plaque and progression of coronary artery calcium: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013 May; 26(5): 548-555. DOI: 10.1016/j.echo.2013.02.009.

8. Wagenknecht Lynne E., Langefeld Carl D., Carr J. Jeffrey, Ward Riley, Freedman Barry I., Moossavi Shahriar et al. Race-specific relationships between coronary and carotid artery calcification and carotid intimal medial thickness. *Stroke.* 2004; 35: e97-e99. DOI: 0.1161/01.STR.0000127081.99767.1d.

9. Aboyans V., Lacroix P. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease. *Presse Med.* 2009 Jun;38(6):977-86. DOI: 10.1016/j.lpm.2009.02.015.

10. Fanning N.F., Walters T.D., Fox A.J., Symons S.P. Association between calcification of the cervical carotid artery bifurcation and white matter ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006 Feb;27(2):378-83.

11. Вихерт А.М., Седов К.Р., Соколова Р.И. Кальциноз артерий. М.: Медицина; 1970.

Vihert A.M., Sedov K.R., Sokolova R.I. Kal'cinoz arterij. M.: Medicina; 1970. [in Russ]

12. Doherty T.M., Detrano R.C. Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem. *Calcif Tissue Int.* 1994 Mar;54(3):224-30.

13. Boström K., Watson K.E., Horn S., Wortham C., Herman I.M., Demer L.L. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1993 Apr;91(4):1800-9.

14. Watson K.E., Boström K., Ravindranath R., Lam T., Norton B., Demer L.L. TGF-beta 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblastlike vascular cells to calcify. *J Clin Invest.* 1994 May; 93(5): 2106-2113.

DOI: 10.1172/JCI117205.

15. Doherty T.M., Fitzpatrick L.A., Inoue D., Qiao J.H., Fishbein M.C., Detrano R.C. et al. Molecular, Endocrine, and Genetic Mechanisms of Arterial Calcification. *Endocr Rev.* 2004 Aug;25(4):629-72.

16. Belch J.J., Topol E.J., Agnelli G., Bertrand M., Califf R.M., Clement D.L. et al. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med.* 2003 Apr 28;163(8):884-92.

17. Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов: Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ; 2003.

Benevolenskaya L.I. EHpidemiologiya osteoporoza i perelomov: Rukovodstvo po osteoporozu. M.: BINOM; 2003. [in Russ]

18. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I. Osteoporoz. M.: GEOTAR-Media; 2009. [in Russ]

19. Jeremiah M.P., Unwin B.K., Greenawald M.H., Casiano V.E. Diagnosis and Management of Osteoporosis. *Am Fam Physician.* 2015 Aug 15;92(4):261-268.

20. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S., Lewiecki E.M. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014 Oct;25(10):2359-81.

21. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз: Практическое руководство. М.: Мокеев; 2000.

Rozhinskaya L.YA. Sistemnyj osteoporoz: Prakticheskoe rukovodstvo. M.: Mokeev; 2000. [in Russ]

22. Wang X.F., Duan Y., Beck T.J., Seeman E. Zebaze R., Seeman E. Varying contributions of growth and ageing to racial and sex differences in femoral neck structure and strength in old age. *Bone.* 2005 Jun;36(6):978-86.

23. Age-related changes in bone remodeline and microarchitecture. In: Orwoll E. S., Bilezikian J.P., Vanderschueren D., eds. *Osteoporosis in Men.* San Diego, CA: Academic Press; 2010:167-178.

24. LeBlanc E.S., Nielson C.M., Marshall L.M., Lapidus J.A., Barrett-Connor E., Ensrud K.E. et al. The effects of serum testosterone, estradiol, and sex

hormone binding globulin levels on fracture risk in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3337-46. DOI: 10.1210/jc.2009-0206.

25. Kinoshita Y. Endocrine disorders and osteoporosis. *Nihon Rinsho.* 2015 Oct;73(10):1728-32.

26. Sarezyk M.D., Corwin D.J., Harrison V.S., Jacobstein C. Hyperthyroidism Presenting With Pathologic Fractures. *Pediatrics.* 2016 Feb;137(2):1-4. DOI: 10.1542/peds.2015-0169.

27. Doherty T.M., Asotra K., Fitzpatrick L.A., Qiao J.H., Wilkin D.J., Detrano R.C. et al. Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Sep 30;100(20):11201-6.

28. Vattikuti R.L., Towler D.A. Hamerman, D. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004 May;286(5):E686-96.

29. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *QJM.* 2005 Jul;98(7):467-84.

30. Tintut Y., Parhami F., Tsingotjidou A., Tetradis S., Territo M., Demer L.L.

8-Isoprostaglandin E2 enhances receptor-activated NFkappa B ligand (RANKL)-dependent osteoclastic potential of marrow hemato-poietic precursors via the cAMP pathway. *J Biol Chem.* 2002 Apr 19;277(16):14221-6.

31. Broussard D.L., Magnus J.H. Coronary heart disease risk and bone mineral density among U.S. women and men. *J Womens Health (Larchmt).* 2008 Apr;17(3):479-90. DOI: 10.1089/jwh.2007.0593.

32. Szulc P. Vascular calcification and fracture risk. Review. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015 May-Aug;12(2):139-41. DOI: 10.11138/ccmbm/2015.12.2.139.

33. Kado D.M., Browner W.S., Blackwell T., Gore R., Cummings S.R. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res.* 2000 Oct;15(10):1974-80.

34. Jørgensen L., Engstad T., Jacobsen B.K. Bone mineral density in acute stroke patients: low bone mineral density may predict first stroke in women. *Stroke.* 2001 Jan;32(1):47-51.

35. Liang D.K., Bai X.J., Wu B., Han L.L., Wang X.N., Yang J. et al. Associations between bone mineral density and subclinical atherosclerosis: a cross-sectional study of a Chinese population. *J Clin*

Endocrinol Metab. 2014 Feb;99(2):469-77. DOI: 10.1210/jc.2013-2572.

36. Коков А.Н., Малюта Е.Б., Масенко В.Л., Сигарева А.А., Фанасков В.Б., Тарасов Р.С. и др. Оценка поражения коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив.* 2014;3:65-70.

Kokov A.N., Malyuta E.B., Masenko V.L., Sigareva A.A., Fanaskov V.B., Tarasov R.S. Assessment of coronary artery disease among men with osteopenic syndrome. *Terapevticheskij arhiv.* 2014;3:65-70. [in Russ]

37. Sousa M.R., Ribeiro A.L. Systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic studies: a tutorial. *Arq Bras Cardiol.* 2009 Mar;92(3):229-38, 235-45.

38. Tasić I., Popović M.R., Stojanović S., Stamenković B., Kostić S., Popović D. et al. Osteoporosis-a risk factor for cardiovascular diseases: a follow-up study. *Srp Arh Celok Lek.* 2015 Jan-Feb;143(1-2):28-34.

39. Waugh E.J., Lam M.A., Hawker G.A., McGowan J., Papaioannou A., Cheung AM et al. Risk factors for low bone mass in healthy 40-60 year old women: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int.* 2009 Jan;20(1):1-21. DOI: 10.1007/s00198-008-0643-x.

40. Beer S., Saely C.H., Hoeffle G., Rein P., Vonbank A., Breuss J et al. Low bone mineral density is not associated with angiographically determined coronary atherosclerosis in men. *Osteoporos Int.* 2010 Oct;21(10):1695-701. DOI: 10.1007/s00198-009-1103-y.

41. Szulc P., Samelson E.J., Kiel D.P., Delmas P.D. Increased bone resorption is associated with increased risk of cardiovascular events in men: the MINOS study. *J Bone Miner Res.* 2009 Dec;24(12):2023-31. DOI: 10.1359/jbmr.090531.

42. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C., Brown J., Zhao F., Hunt D. et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation.* 2000 Aug 29;102(9):1014-9.

43. Jude E.B., Oyibo S.O., Chalmers N., Boulton A.J. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care.* 2001 Aug;24(8):1433-7.

44. Jamrozik K., Broadhurst R.J., Forbes S., Hankey G.J., Anderson C.S. Predictors of death and vascular events in the elderly : the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2000 Apr;31(4):863-8.
45. Коков А. Н., Масенко В. Л., Малюта Е.Б., Семенов С.Е., Барбараш О.Л. Особенности кальциноза коронарного и некоронарного сосудистого русла у больных мультифокальным атеросклерозом. *Радиология – практика*. 2013;1:29-36.
- Kokov A.N., Masenko V.L., Malyuta E.B., Semenov S.E., Barbarash O.L. Special characteristics of calcification in coronary and non-coronary vascular beds in patients with polyvascular disease. *Radiologiya – praktika*. 2013;1:29-36. [in Russ]
46. Коков А.Н., Семенов С.Е., Масенко В.Л. Силонова А.А., Барбараш О.Л. Оценка кальциноза сосудистого русла у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 26(1):110-113.
- Kokov A.N., Semenov S.E., Masenko V.L., Silonova A.A., Barbarash O.L. Assesment of vascular calcification in patients with diabetes mellitus type 2. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2011; 26(1):110-113. [in Russ]
47. Watts N.B., D'Alessio D.A. Type 2 diabetes, thiazolidinediones: bad to the bone? *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Sep;91(9):3276-8.
48. 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 Apr;18(4):427-44.
49. Leidig-Bruckner G., Grobholz S., Bruckner T., Scheidt-Nave C., Nawroth P., Schneider J.G. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2014 Apr 11;14:33. DOI: 10.1186/1472-6823-14-33.
50. Krakauer J.C., McKenna M.J., Buderer N.F., Rao D.S., Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes*. 1995 Jul;44(7):775-82.
51. Janghorbani M., Van Dam R.M., Willett W.C., Hu F.B. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*. 2007 Sep 1;166(5):495-505.
52. Pritchard J.M., Giangregorio L.M., Atkinson S.A., Beattie K.A., Inglis D., Ioannidis G. et al. Association of larger holes in the trabecular bone at the distal radius in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus compared to controls. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jan;64(1):83-91. DOI: 10.1002/acr.20602.
53. Schwartz A.V., Vittinghoff E., Bauer D.C., Hillier T.A., Strotmeyer E.S., Ensrud KE et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*. 2011 Jun 1;305(21):2184-92. DOI: 10.1001/jama.2011.715.
54. Carnevale V., Morano S., Fontana A., Annese M.A., Fallarino M., Filardi T. et al. Assessment of fracture risk by the FRAX algorithm in men and women with and without type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 May;30(4):313-22. DOI: 10.1002/dmrr.2497.
55. Leslie W.D., Rubin M.R., Schwartz A.V., Kanis J.A. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res*. 2012 Nov;27(11):2231-7. DOI: 10.1002/jbmr.1759.
56. Farhat G.N., Cauley J.A. The link between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2008 Jan;5(1):19-34.
57. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S., Lewiecki E.M., Tanner B., Randall S. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2014 Oct;25(10):2359-81. DOI: 10.1007/s00198-014-2794-2.
58. Moody A.R. Magnetic resonance direct thrombus imaging. *J Thromb Haemost*. 2003 Jul;1(7):1403-9.
59. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий: Российский согласительный документ [Электронный ресурс] / российское общество ангиологов и сосудистых хирургов; Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов. Москва, 2013: http://angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf.
- Nacional'nye rekomendacii po vedeniyu pacientov s zabolevaniyami brahiocefal'nyh arterii: Rossiiskii soglasitel'nyi dokument [Elektronnyi resurs] / rossiiskoe obshchestvo angiologov i sosudistyh hirurgov; Associaciya serdechno-sosudistyh hirurgov. Moskva, 2013: http://angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf. [in Russ]
60. Hellings W.E., Peeters W., Moll F.L., Piers S.R., van Setten J., Van der Spek P.J. et al. Composition of carotid atherosclerotic plaque is associated with cardiovascular outcome: a prognostic study. *Circulation*. 2010 May 4;121(17):1941-50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887497.
61. Detection of intralésional calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic

pattern Friedrich G.J., Moes N.Y., Muhlberger V.A. et al. // Am. Heart J. -1994 Vol. 128. P. 435–441.

62. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., Zusmer N.R., Viamonte M. Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol. 1990 Mar 15;15(4):827-32.

63. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, Practice Guideline, 2012 ACC Vol. 60, No. 24, 2012:e44–e164.

64. Hyder J.A., Allison M.A., Criqui MH, Wright CM. Association between systemic calcified atherosclerosis and bone density. Calcif Tissue Int. 2007 May;80(5):301-6.

65. Малюта Е.Б., Раскина Т.А., Барбараш О.Л., Коков А.Н., Масенко В.Л., Воронкина В.А.

Взаимосвязь остеопенического синдрома и поражения коронарных артерий у мужчин с ишемической болезнью сердца. Современная ревматология. 2014;1:18-22.

Malyuta E.B., Raskina T.A., Barbarash O.L., Kokov A.N., Masenko V.L., Voronkina V.A. Relationship between the osteopenic syndrome and coronary artery disease in male patients with ischemic heart disease. Sovremennaya revmatologiya. 2014;1:18-22. [in Russ]

66. Cauley J.A., Cawthon P.M., Peters K.E., Cummings S.R., Ensrud KE., Bauer D.C. et al. Risk Factors for Hip Fracture in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. J Bone Miner Res. 2016 Mar 14. DOI: 10.1002/jbmr.2836.

Для корреспонденции:

Семенов Станислав Евгеньевич

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8(3842) 64-35-19

E-mail: semenov@kemcardio.ru

For correspondence:

Semenov Stanislav

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002,

Russian Federation

Tel. 8(3842) 64-35-19, E-mail: semenov@kemcardio.ru