УДК 616.13-004.6; 616.71-001.5-021.3
DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-4-17-28

ДИНАМИКА ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

А.Н. Коков, В.Л. Масенко, В.В. Кашталап, О.Н. Хрячкова, С.Е. Семенов, О.Л. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Впервые исследована динамика остеопенического синдрома и его клинических проявлений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию, по данным проспективного пятилетнего наблюдения. Выявлены предикторы неблагоприятного течения остеопенического синдрома у больных после хирургической реваскуляризации коронарного русла в отдаленном периоде.

Цель	Определение наиболее значимых предикторов неблагоприятного течения остеопенического синдрома (ОС) у мужчин с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования (КШ) по данным длительного (5 лет) наблюдения.
Материалы и методы	В проспективное исследование включены 393 пациента (мужчины), госпитализированные для проведения КШ. Всем больным выполнены мультиспиральная компьютерная томография коронарных и сонных артерий для оценки кальциевого индекса и определения эквивалентной плотности кальциевых депозитов (ЭПКД), коронарография, остеоденситометрия. Через 5 лет наблюдения у 335 пациентов оценили прогноз (статус «жив/умер»). Средняя длительность периода наблюдения составила 59 мес. Летальность за время наблюдения больных после КШ составила 10,7% (n = 36). 257 пациентам повторно проведены остеоденситометрия, количественная оценка коронарного и каротидного кальциноза, а также оценка «конечных точек» костного статуса (низкоэнергетические переломы, остеопороз).
Результаты	В долгосрочном пятилетнем периоде наблюдения отмечено нарастание распространенности ОС с 76,1 до 90,7%, при этом в 43,6% случаев регистрировали прогрессирование ОС. У 39 (15,2%) пациентов возникли переломы, у 34 (13,2%) – впервые развился остеопороз. Прогрессирующее течение ОС ассоциируется с курением (отношение шансов (ОШ) 5,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,1–9,4), стенозами сонных артерий от 30% и более (ОШ 5,6; 95% ДИ 2,9–10,7), исходно выраженным (более 400 баллов) кальцинозом коронарных артерий (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,3–9,8), низкой плотностью (ЭПКД менее 0,19 г/мм^3) коронарных (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,1–8,2) и каротидных (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,4–10,3) кальциевых депозитов. Линейный регрессионный анализ позволил установить, что достоверными предикторами неблагоприятного течения ОС являются кальциевый индекс коронарных артерий, ЭПКД сонных артерий, отсутствие терапии статинами.
Заключение	Прогрессирующее течение ОС у пациентов в отдаленном периоде (5 лет) КШ отмечено в 43,6% случаев. Предикторами неблагоприятного течения ОС и возникновения его осложнений выступают высокий уровень кальциноза коронарных артерий, низкая ЭПКД сонных артерий и стенозы сонных артерий от 30% и более. Также отмечено положительное воздействие регулярного приема статинов на костный статус больных.
Ключевые слова	Остеопенический синдром • Остеопороз • Коронарное шунтирование • Отдаленный прогноз

Поступила в редакцию: *31.07.2021;* ***поступила после доработки:*** *19.08.2021;* ***принята к печати:*** *05.09.2021*

Для корреспонденции: *Александр Николаевич Коков, radiology@bk.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002*
Corresponding author: *Alexander N. Kokov, radiology@bk.ru; address: 6, Sosnovy blvd, Kemerovo, Russia, 650002*

OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AFTER CORONARY BYPAS SURGERY

A.N. Kokov, V.L. Masenko, V.V. Kashtalap, O.N. Hryachkova, S.E. Semenov, O.L. Barbarash

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• For the first time, changes in bone mineral density due to osteoporosis and the following clinical manifestations in stable coronary artery disease patients undergoing coronary bypass surgery have been analyzed using the data of the prospective five-year follow-up study. Predictors of unfavorable progress of osteoporosis in patients after revascularization in the long-term period were revealed.

Aim

To determine the most significant predictors of an unfavorable progress of osteoporosis (OP) in men with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting (CABG) according to long-term (5 years) follow-up data.

Methods

The prospective study included 393 patients (men) hospitalized for CABG. All patients underwent multispiral computed tomography of the coronary and carotid arteries to assess the calcium score (CS) and determine the equivalent density of calcium deposits (EDCD), coronary angiography, and dual-energy X-ray absorptiometry. After 5 years (average 59 months) of follow-up, the prognosis (status alive/dead) was assessed in 335 patients. Mortality during follow-up in patients after CABG was 10.7% (36 patients died). 257 patients underwent repeated osteodensitometry, quantitative assessment of coronary and carotid calcification, assessment of the "end points" of bone status (osteoporotic fractures, osteoporosis).

Results

During the five-year follow-up an increase in the prevalence of OP was noted from 76.1% to 90.7%, while in 43.6% of cases, the progression of OP was recorded. Fractures occurred in 39 patients (15.2%), and in 34 (13.2%) osteoporosis developed for the first time. OP progression is associated with smoking (OR 5.3, 95% CI 3.1–9.4), 30% or more carotid artery stenosis (OR 5.6, 95% CI 2.9–10.7), baseline severe (more than 400) calcification of the coronary arteries (OR 2.7 at 95% CI 1.3–9.8), low density of (EDCD less than 0.19 g/mm^3) coronary (OR 1.7 at 95% CI 1.1–8.2) and carotid (OR 2.4, 95% CI 1.4–10.3) calcium deposits. Linear regression analysis made it possible to establish that the reliable predictors of an unfavorable course of OP are coronary CS, EDCD of the carotid arteries, and the absence of statin therapy.

Conclusion

OP progression in patients in the long-term period (5 years) after CABG was noted in 43.6%. The predictors of OP progression and the complications are a high level of coronary artery calcification, a low EDCD in the carotid arteries, and 30% or more stenosis of the carotid arteries. Patients receiving statins were associated with a lower risk of osteoporosis.

Keywords Osteopenia • Osteoporosis • Coronary artery bypass grafting • Long-term prognosis

Received: *31.07.2021;* ***received in revised form:*** *19.08.2021;* ***accepted:*** *05.09.2021*

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ДРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорциометрия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КШ – коронарное шунтирование
МПК – минеральная плотность кости
ОС – остеопенический синдром
ОШ – отношение шансов
ФК – функциональный класс
ЭПКД – эквивалентная плотность кальциевых депозитов

Введение

В настоящее время полиморбидность пациентов пожилого возраста является актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. Изучение клинико-прогностических аспектов сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) с дисфункцией почек, хронической обструктивной болезнью легких, нарушениями углеводного обмена позволило рассматривать

эти нозологии с позиции общности патогенетических механизмов, то есть коморбидности. На этом фоне снижение минеральной плотности кости (МПК) у больных ИБС еще недавно расценивали как независимое возраст-ассоциированное состояние. Действительно, остеопороз и атеросклероз, представляя собой две значимые и конкурирующие проблемы общественного здравоохранения, являются хроническими дегенеративными заболеваниями с высокой распространенностью среди взрослого населения [1]. Однако полученные данные о схожести клеточных и метаболических процессов кальцификации и остеогенеза позволяют провести параллели патогенетических механизмов этих двух заболеваний.

Клинические проявления атеросклероза и остеопороза выступают предметом пристального изучения с позиции коморбидности и взаимной прогностической значимости [2, 3]. Так, данные метаанализа 25 исследований с 10 300 пациентами свидетельствуют о том, что скорректированная частота любых клинических проявлений атеросклеротического поражения сосудистой стенки у больных остеопорозом в 2,45 раза выше, чем у лиц с нормальной МПК [4]. N. Veronese и соавт. отмечают увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 16% в ответ на снижение МПК на одно стандартное отклонение [5]. Однако следует отметить, что в контексте значимости патологии, обусловленной снижением МПК, чаще рассматривают непосредственно остеопороз, оставляя без внимания субклиническое снижение плотности – остеопению.

Традиционная рискометрия неблагоприятных событий, связанных с остеопорозом, направлена на определение вероятности возникновения низкоэнергетических переломов бедренной кости и костей скелета в течение 10 ближайших лет с использованием модели FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) и показателей денситометрии [6]. Однако взаимное потенцирующее влияние костного и сосудистого компартментов остеокардиоваскулярного континуума указывает на наличие особенностей течения остеопенического синдрома (ОС) у больных мультифокальным атеросклерозом [7]. Кроме того, в аспекте рискометрии не рассматривается значение прогрессирующего течения ОС, сопровождающегося снижением МПК. Вместе с тем пациенты, подвергающиеся «открытой» реваскуляризации миокарда, требуют персонифицированного подхода с учетом остеопоротических рисков, связанных не только с нарушением мобильности, значительным снижением качества жизни, но и дефектами консолидации грудины на фоне прогрессирующей потери МПК.

Цель исследования – определение наиболее значимых предикторов неблагоприятного течения ОС у мужчин с ИБС после коронарного шунтирования (КШ) по данным длительного (5 лет) наблюдения.

Материалы и методы

В одноцентровое проспективное аналитическое когортное исследование включены 393 пациента мужского пола со стабильной ИБС (медиана возраста 61 (56; 65) год), госпитализированные в НИИ КПССЗ в 2010–2014 гг. для выполнения «открытой» реваскуляризации миокарда методом КШ с использованием искусственного кровообращения. Критериями включения являлись возраст менее 75 лет; наличие стабильной стенокардии не выше III функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Исключение составили пациенты с IV ФК стенокардии и IV ФК хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA, ранее перенесшие реваскуляризацию миокарда, а также больные с тяжелой сопутствующей патологией, для которой характерно развитие ОС (за исключением неосложненного сахарного диабета 2-го типа).

Данное исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

На первом этапе исследования до реваскуляризации миокарда всем пациентам проведен сбор клинико-анамнестических данных и выполнен ряд инструментально-лабораторных исследований, включавший полипроекционную коронарографию, цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, определение уровня маркеров углеводного обмена, липидного профиля, оценку коронарного и каротидного кальциноза, остеоденситометрию.

Количественную оценку кальциноза коронарных артерий методом Агатстона осуществляли по стандартной методике с помощью компьютерной томографии на мультиспиральном компьютерном томографе SOMATOM Sensation 64 (Siemens, Германия). С использованием интегрированного программного обеспечения определяли кальциевый индекс в единицах Агатстона (AU) и расчетный показатель эквивалентной плотности кальциевых депозитов (ЭПКД, мг/мм^3) коронарных артерий, представляющий собой отношение эквивалентной массы гидроксиапатита кальция и объема кальциевых депозитов [8]. Верификацию костного статуса пациентов с ИБС осуществляли путем оценки показателей МПК (г/см^2) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) поясничных позвонков и шейки бедренной кости

на рентгеновском денситометре Norland XR 46 (Norland, США). Учитывая мужской пол и возраст пациентов, степень снижения МПК оценивали в соответствии с рекомендациями Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2007) по Т-критерию, количеству стандартных отклонений от показателей МПК здоровой популяции. Диагностическим критерием ОС являлось снижение значения Т-критерия ниже -1,0 стандартного отклонения: от -1,0 до -2,5 – остеопения, значение Т-критерия менее -2,5 соответствовало остеопорозу.

Всем больным проведена стратификация риска развития остеопоротических переломов. Для этого с помощью интерактивного инструмента FRAX (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx) на основании данных о номинальных факторах риска остеопороза (возраст, предыдущий перелом, родительский анамнез переломов, текущее курение, употребление более трех единиц алкоголя в день, употребление глюкокортикоидов, ревматоидный артрит) и результатов денситометрии определили вероятность возникновения переломов шейки бедренной кости и костей скелета в течение ближайших 10 лет. Все пациенты с денситометрическими признаками ОС (Т-критерий менее -1,0) были направлены на специализированный прием ревматолога для определения профилактических мероприятий и тактики лечения остеопороза. Решение о необходимости медикаментозной терапии остеопороза было основано на превышении показателем FRAX порога вмешательства, зависящего от возраста.

На втором этапе исследования, через 5 лет (средний период 58,9±1,8 мес.), по данным базы ЗАГС оценили статус «жив/умер» 335 из 393 пациентов, включенных в исследование на первом этапе. Таким образом, из исследования выбыли 58 (14,8%) больных из-за отсутствия какой-либо информации о них через 5 лет наблюдения или потери контакта. Летальность за период наблюдения составила 36 (10,7%) больных. Кардиоваскулярная смерть отмечена в 31 случае, 5 пациентов умерли от неустановленных причин. Отказались от очного контакта и телефонного интервью 42 участника.

Таблица 1. Частота развития неблагоприятных событий по данным 5-летнего наблюдения
Table 1. Frequency of adverse events according to 5-year follow-up

Событие / Event	Количество пациентов, n (%) / Number of patients, n (%)
Низкоэнергетический перелом / Low energy fracture:	39 (15,2)
позвоночник / spine	21 (8,2)
бедренная кость / femur	5 (1,9)
предплечье / forearm	13 (5,1)
Остеопороз / Osteoporosis	34 (13,2)

У 257 пациентов (85,9% от 299 выживших с известным статусом), согласившихся на повторный визит в исследовательский центр, на отдаленном этапе наблюдения, помимо опроса и клинического исследования дополнительно проведены оценка кальциноза коронарных и сонных артерий, инструментальная оценка костного статуса и сбор информации о костных «конечных точках». Также методом интервью оценивали объем получаемой пациентами терапии, в том числе приверженность приему статинов на протяжении периода наблюдения. В качестве «конечных точек» определяли развитие низкоэнергетических переломов позвоночника, бедренной кости, предплечья, впервые диагностированный по данным денситометрии остеопороз. Структура неблагоприятных исходов по результатам 5-летнего наблюдения представлена в табл. 1.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программы SPSS Statistics версии 22.0 (IBM Corp., США). Для количественных признаков результаты представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (LQ-UQ) с учетом отсутствия нормального распределения. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот, выраженных в процентах. Количественные и порядковые переменные сравнивали с помощью критерия Манна – Уитни. Для выявления связей количественных показателей рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r), выполняли одно- и многофакторный анализ с применением линейной регрессии. Результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$.

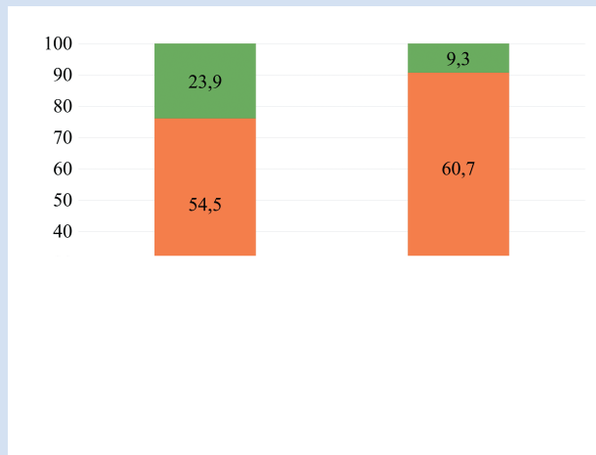
Результаты

Для решения задач исследования в оценке распространенности негативных изменений МПК у больных стабильной ИБС и изучения динамики ОС на основании исходных результатов ДРА из общей выборки выделены три группы пациентов, клинико-анамнестическая характеристика которых представлена в табл. 2. Денситометрические группы участников не различались по возрасту, приверженности курению, перенесенным инфарктам. Однако при этом больные с признаками ОС (остеопороз и остеопения) характеризовались более высокой распространенностью артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии в анамнезе. Также по данным инструментальной диагностики у больных ОС установлено более тяжелое поражение как коронарных, так и каротидных артерий.

При стратификации риска развития остеопоротических переломов с помощью интерактивного инструмента FRAX на начальном этапе исследования 10-летний риск переломов закономерно был выше в группах пациентов с ОС. Однако оценка

«конечных точек» костного статуса через 5 лет позволила выявить несоответствие прогнозируемой и фактической частоты переломов. В общей выборке фактическая частота развития переломов превысила расчетную вероятность в 2 раза: 15,2 против 7,4% FRAX. При этом переломы регистрировали как у пациентов с исходным остеопорозом, так и с остеопенией: 11 и 25 больных соответственно.

В долгосрочном, пятилетнем, периоде наблюдения отмечено нарастание распространенности ОС в общей выборке пациентов с 76,1 до 90,7% (*рисунок*). При этом в 75,5% наблюдений ОС обнаруживали на обоих этапах исследования. Впервые выявленный остеопороз в виде выраженного снижения МПК (Т-критерий менее –2,5 SD) на втором этапе регистрировали у 34 (13,2%) больных. Регресс ОС в динамике выявили только у 9 (3,5%) пациентов: у 5 (1,9%) больных с исходным остеопорозом регистрировали увеличение МПК до уровня остеопении и в 4 (1,6%) наблюдениях отмечали переход из остеопении в норму. Неизменная нормальная МПК сохранялась на втором этапе исследования у 20 (7,7%) больных ИБС.



Распространенность нарушения костного статуса пациентов со стабильной ИБС исходно и через 5 лет наблюдения
Примечание: *КШ – коронарное шунтирование; НМПК – нормальная минеральная плотность кости; ОП – остеопороз; ОПе – остеопения.*
Prevalence of bone diseases in patients with stable coronary artery disease at baseline and after 5 years of follow-up
Note: *CABG – coronary artery bypass grafting; nBMD – normal bone mineral density; OP – osteoporosis; OPe – osteopenia.*

Таблица 2. Клиническо-анамнестическая характеристика и данные инструментальной диагностики групп пациентов в зависимости от показателей остеоденситометрии
Table 2. Clinical and anamnestic characteristics and data of instrumental diagnostics of patient groups depending on the parameters of osteodensitometry

Показатель / Parameter	ОП / OP, n = 85	ОПе / OPe, n = 214	НМПК / nBMD, n = 94	p
Возраст / Age, Me (LQ-UQ)	62 (59–66)	61 (56–65)	59 (56–65)	p = 0,16
ИМТ / BMI >30 кг/м^2, n (%)	21 (24,7)	52 (24,3)	44 (46,8)	*p<0,001, χ^2 = 16,2
Курение / Smoking, n (%)	42 (49,4)	78 (36,5)	32 (34,0)	p = 0,061, χ^2 = 5,3
АГ в анамнезе / History of AH, n (%)	81 (95,9)	198 (92,5)	72 (76,6)	*p<0,001, χ^2 = 18,7
СД 2-го типа / DM, n (%)	9 (10,6)	41 (19,2)	33 (35,1)	*p<0,001, χ^2 = 16,8
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia, n (%)	41 (48,2)	88 (41,1)	28 (29,8)	*p = 0,036, χ^2 = 6,6
Постинфарктный кардиосклероз / Cardiac sclerosis after MI, n (%)	63 (74,1)	171 (79,9)	67 (71,3)	p = 0,214, χ^2 = 3,1
ОНМК в анамнезе / Stroke, n (%)	0 (0)	19 (8,9)	2 (2,1)	*p = 0,002, χ^2 = 12,0
Стенокардия ФК I / Angina FC I, n (%)	22 (25,9)	15 (7,1)	5 (5,3)	*p<0,001, χ^2 = 41,9
Стенокардия ФК II / Angina FC II, n (%)	32 (37,7)	118 (55,1)	24 (25,5)	
Стенокардия ФК III / Angina FC III, n (%)	24 (28,2)	61 (28,5)	29 (30,8)	
ХСН ФК I / CHF FC I, n (%)	0 (0)	14 (6,5)	5 (5,3)	*p<0,001, χ^2 = 42,4
ХСН ФК II / CHF FC II, n (%)	77 (90,6)	164 (76,6)	49 (52,1)	
ХСН ФК III / CHF FC III, n (%)	8 (9,1)	36 (16,82)	40 (42,6)	
Поражение трех и более КА / Coronary atherosclerosis in 3 and more arteries, n (%)	67 (78,8)	140 (65,4)	47 (50,0)	*p = 0,037, χ^2 = 11,8
Кальциноз КА / CCS >400 баллов, n (%)	60 (70,6)	97 (52,4)	28 (29,8)	*p<0,001, χ^2 = 69,7
Каротидные стенозы 30% и более / Carotid stenosis 30% or more, n (%)	63 (74,1)	88 (41,1)	12 (21,8)	*p<0,001, χ^2 = 29,6
FRAX, %, Me (LQ-UQ)	11,0 (9,6–15,0)	7,1 (6,2–8,9)	4,2 (3,8– 5,9)	*p<0,001, χ^2 = 116,4

Примечание: ** – статистически достоверные различия – p<0,05; АГ – артериальная гипертония; ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарные артерии; НМПК – нормальная минеральная плотность кости; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОП – остеопороз; ОПе – остеопения; СД – сахарный диабет; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; FRAX – Fracture Risk Assessment Tool.*
Note: ** – statistically significant differences – p<0.05; AH – arterial hypertension; BMI – body mass index; CCS – coronary calcium score; CHF – chronic heart failure; DM – diabetes mellitus; FC – functional class; FRAX – Fracture Risk Assessment Tool; nBMD – normal bone mineral density; OP – osteoporosis; MI – myocardial infraction; OPe – osteopenia.*

Для анализа клинико-прогностической значимости прогрессирования ОС условно сформированы две группы пациентов. В первую группу вошли 145 (56,4%) больных с положительным вектором МПК (n = 48, 18,7%) или незначительным уменьшением МПК через 5 лет (не более 5% МПК от исходных значений; n = 97, 37,7%), во вторую – 112 (43,6%) пациентов с прогрессирующей потерей костной массы. Уменьшение Т-критерия во второй группе в сравнении с исходными данными составило 35,7% (p = 0,0001): с –1,4 (–2,2; –0,4) до –1,9 (–2,8; –0,9) SD. Таким образом, у пациентов с ИБС мужского пола в течение 5 лет наблюдения выявлена разнонаправленная динамика МПК, однако в 43,6% случаев – 112 из 257 больных – это значимое прогрессирование ОС, превышающее физиологическую потерю костной массы.

Анализ связи отрицательной динамики МПК с различными клинико-анамнестическими данными позволил выявить ряд статистически значимых ассоциаций (табл. 3). Установлено, что прогрессирующее течение ОС ассоциируется с курением (отношение шансов (ОШ) 5,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,1–9,4), стенозами сонных артерий от 30% и более (ОШ 5,6; 95% ДИ 2,9–10,7). Клиническая значимость прогрессирующего течения ОС заключалась в нарастании степени тяжести атеросклероза у таких пациентов. За 5 лет наблюдения в группе с отрицательной динамикой МПК отмечали значительное увеличение стенозов сонных артерий. Так, частота выявления стенозов сонных артерий более 50% в группе 1 увеличилась на 2,7%, тогда как в группе отрицательной динамики МПК – на 9,8% (p = 0,02).

Ожирение традиционно рассматривается как протективный фактор по отношению к костной резорбции. Однако в данном исследовании исходное ожирение у больного не ассоциировалось с дальнейшей стабилизацией МПК (ОШ 1,46; ДИ 0,83–2,59). Обращает на себя внимание уменьшение в динамике частоты выявления ожирения на 12,5% во 2-й группе и лишь незначительное увеличение распространенности ожирения в 1-й группе, что позволило отметить статистически значимые различия групп по этому показателю на втором этапе (p = 0,01).

Дополнительная оценка результатов инструментального исследования коронарных и каротидных артерий при изучении особенностей прогрессирующего течения ОС у больных после КШ позволила определить в качестве предикторов отрицательной динамики МПК исходный выраженный (более 400 AU) кальциноз коронарных артерий (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,3–9,8), низкую плотность (ЭПКД менее 0,19 г/мм^3) коронарных (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,1–8,2) и каротидных (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,4–10,3) кальциевых депозитов. Нарастание уровня кальциноза

Таблица 3. Клинические показатели пациентов с различной динамикой остеопенического синдрома исходно и через 5 лет наблюдения (группа 1 – стабильная МПК; группа 2 – значимое уменьшение МПК в динамике)
Table 3. Clinical parameters of patients with different dynamics of osteoporosis at baseline and after 5 years of follow-up (group 1 – stable BMD; group 2 – significant decrease in BMD over time)

Показатель / Indicator	Исходно / Baseline			Через 5 лет / After 5 years		
	Группа 1 / Group 1, n = 145	Группа 2 / Group 2, n = 112	p	Группа 1 / Group 1, n = 145	Группа 2 / Group 2, n = 112	p
Возраст, лет / Age, years	61 (57; 64)	61 (56; 67)	0,83	66 (63; 69)	66 (62; 73)	0,83
Ожирение / Obesity, n (%)	43 (29,7)	25 (22,3)	0,12	45 (31,1)	11 (9,8)	0,01*
Курение / Smoke, n (%)	28 (19,3)	63 (56,3)	0,001*	20 (33,1)	33 (29,5)	0,13
СД 2-го типа / DM, n (%)	26 (17,9)	39 (34,8)	0,07	26 (17,9)	41 (36,6)	0,06
Многососудистое поражение / Multi-vessel lesion, n (%)	101 (69,7)	83 (74,1)	0,30	112 (77,2)	92 (82,1)	0,09
ФВ менее 40% / EF lower than 40%, n (%)	16 (11,0)	14 (12,5)	0,21	9 (6,2)	4 (3,2)	0,49
МФА (стенозы 30–50%) / MFA (stenosis 30–50%), n (%)	16 (11,0)	46 (41,1)	0,02*	34 (23,4)	48 (42,8)	0,03*
МФА (стенозы более 50%) / MFA (stenosis more than 50%), n (%)	29 (20,0)	23 (20,5)	0,44	33 (22,7)	34 (30,3)	0,23
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia, n (%)	52 (35,8)	44 (39,3)	0,28	57 (39,3)	44 (39,3)	0,28
Высокие дозы статинов / High doses of statins, n (%)	125 (86,2)	88 (78,5)	0,07	22 (15,2)	5 (4,5)	0,003*

Примечание: ** – статистически достоверные различия, p<0,05; МФА – мультифокальный атеросклероз; СД – сахарный диабет; ФВ – фракция выброса.*
Note: ** – statistically significant differences – p<0.05; DM – diabetes mellitus; EF – ejection fraction; MFA – multifocal atherosclerosis.*

коронарных артерий, по данным проспективной оценки, в группе стабильной МПК на 799 (565; 885) AU, а в группе прогрессирующего ОС на 603 (562; 757) AU привело к тому, что исходные достоверные различия групп по данному показателю через 5 лет нивелировались и составили 1 102 (654; 1693) и 1 193 (730; 1850) AU в группах пациентов без динамики МПК и отрицательного течения ОС соответственно (p = 0,41).

Кроме того, больные с отрицательной динамикой показателей ДРА демонстрировали крайне низкую приверженность лечению. При выписке из стационара всем 257 пациентам назначены статины: 40–80 мг аторвастатина или 20–40 мг розувастатина. На начальном этапе в 1-й группе статины принимали 125 (86,2) больных, во 2-й группе – 88 (78,5). На этапе повторного наблюдения регулярный прием высоких доз статинов подтвердили только 5 (4,5%) пациентов из этой группы, тогда как в группе без динамики МПК таких пациентов было 22 (15,5%). Целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности менее 1,8 ммоль/л по результатам анализа зарегистрирован только у 10 (6,9%) в 1-й группе и у 3 (2,7%) пациентов во 2-й группе.

Также следует отметить низкую комплаентность пациентов на втором этапе исследования не только по отношению к холестериноснижающей терапии, но и лечению остеопороза. Прием препаратов кальция и витамина D в терапевтических дозах отмечали 18 (12,4%) больных 1-й группы и 11 (9,8%) пациентов 2-й группы (p = 0,33). Показанием для терапии бисфосфонатами являлось превышение порога вмешательства по данным рискометрии FRAX на первом этапе исследования у 29 пациентов с крайне низкими показателями МПК. Из них только 11 (7,5%) вошедших в первую группу больных получали бисфосфонаты на амбулаторном этапе. Ни один пациент с отрицательной динамикой ОС не подтвердил прием антирезорбтивных препаратов.

Большинство больных обеих групп на госпитальном этапе принимали статины, при этом при оценке исходного липидного профиля значимых различий уровней общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности не выявлено. Однако обращает на себя внимание, что уровень триглицеридов у пациентов с отрицательной динамикой ОС был значимо выше, чем у участников с отсутствием существенных изменений МПК: 2,02 (1,53; 2,44) и 1,56 (1,34; 1,82) ммоль/л (p = 0,03) соответственно. Через 5 лет эти различия нивелировались и уровень триглицеридов, как и остальных показателей липидного профиля, в группе больных с отсутствием прогрессирования ОС не отличался от такового в группе со значимым прогрессированием.

Несоответствие 10-летнего риска по FRAX фактическим изменениям через 5 лет наблюдения позволило нам рассмотреть возможность корректировки рискометрии с учетом взаимосвязи процессов деминерализации кости и развития васкулярной кальцификации.

Для выбора наиболее значимых факторов, с помощью которых можно прогнозировать развитие у мужчин со стабильной ИБС в отдаленном периоде КШ клинического остеопороза, применен линейный регрессионный анализ с пошаговым отбором. Помимо показателя FRAX регрессионный анализ оставил в качестве факторов, влияющих на вероятность развития переломов и/или значимой потери МПК (остеопороз) в течение 5 лет, кальциевый индекс коронарных артерий, эквивалентную массу кальцинатов сонных артерий и регулярный прием статинов (табл. 4). Таким образом, у мужчин с ИБС в отдаленном периоде КШ высокий риск развития прогрессирующей потери костной плотности до уровня остеопороза и возникновения низкоэнергетических переломов ассоциирован с выраженным коронарным кальцинозом и низкой эквивалентной массой каротидных кальцинатов. При этом прием статинов достоверно способствует снижению остеопоротического риска.

Обсуждение

Уменьшение костной массы с возрастом имеет физиологическую основу и в норме составляет около 1% в год. Преобладание остеорезорбции над остеогенезом нарушает процесс ремоделирования

Таблица 4. Результаты линейного регрессионного анализа с пошаговым отбором независимых факторов, являющихся предикторами неблагоприятного течения остеопенического синдрома
Table 4. Results of linear regression analysis with stepwise selection of independent factors that are predictors of an unfavorable course of osteoporosis

Показатель / Indicator	B	Среднеквадратичная ошибка / Square error	Вальд / Wald	Бета / Beta	p
Константа / Constant	2,443	1,729	1,995	–	0,158
FRAX	0,088	0,039	4,947	1,092	0,026
КИ КА / CCS	0,002	0,000	26,471	1,002	0,0001
ЭПКД БЦА / EDCD in carotid arteries	-27,879	8,663	10,357	0,0001	0,001
Прием статинов / Statins	-1,498	0,519	8,332	0,224	0,004

Примечание: *КИ КА – кальциевый индекс коронарных артерий; ЭПКД БЦА – эквивалентная плотность кальциевых депозитов брахиоцефальных артерий; FRAX – Fracture Risk Assessment Tool.*
Note: *CCS – coronary calcium score; EDCD – equivalent density of calcium deposits; FRAX – Fracture Risk Assessment tool.*

костной ткани и приводит к последовательному развитию остеопении и остеопороза. Это можно охарактеризовать как тихую эпидемию, так как пока ОС не осложнится клиническими проявлениями в виде изменения осанки или остеопоротических переломов, пациент не предъявляет жалоб и не ощущает необходимости обращения за специализированной помощью. В нашей работе 76,1% больных на этапе включения в исследование имели низкую МПК, из них у 21,6% по данным денситометрии верифицировали остеопороз. При этом ни один пациент ранее не обследовался по поводу своего костного статуса и не получал остеопротективного лечения. Следует отметить, что высокая распространенность ОС в настоящем исследовании была определена на основе тщательно отобранной выборки больных без проявлений резорбтивных процессов костной ткани на фоне эндокринной, онкологической или ревматической патологии. Тогда как распространенность ОС в мужской популяции 58,3–71%, по данным эпидемиологических исследований, отражает в том числе и частоту выявления вторичного остеопороза [9, 10].

Можно предположить, что указанная высокая распространенность ОС в когорте пациентов с коронарной патологией обусловлена взаимным влиянием патофизиологических механизмов остеогенеза и атеросклероза. В настоящее время имеются данные об атеросклеротической кальцификации как активном клеточно-опосредованном процессе, включающем, подобно остеогенезу, экспрессию костных белков, таких как щелочная фосфатаза и фактор транскрипции RUNX2, являющихся инициаторами минерализации кости. При этом атерокальциноз по механизму обратной связи запускает активацию остеокластоподобных клеток [11]. Опубликованные нами ранее данные о биомаркерах фосфорно-кальциевого гомеостаза также свидетельствуют об ассоциации низкого уровня катепсина К и высокой концентрации остеопонтина в плазме крови с тяжестью коронарного атеросклероза, выраженной сосудистой кальцификацией и низкой МПК [12, 13]. Взаимосвязь ОС и сердечно-сосудистых заболеваний нашла отражение в клиническом руководстве Американского эндокринологического общества по остеопорозу у мужчин 2012 года, в котором среди прочих факторов риска остеопоротических переломов выделены кардиологические заболевания – сердечная недостаточность и инфаркт миокарда [14].

В рамках исследования фундаментальных основ формирования у мужчин патогенетического остеокардиоваскулярного континуума представляет интерес оценка общих факторов риска остеопороза и атеросклероза – курения и гипогонадизма. В рамках данной работы изучение андрогенного дефицита не проводилось, но результаты выполненных ранее в НИИ КПССЗ исследований указывают на значительную распространенность гипогонадизма среди пациентов с ИБС и высокую активность системного воспаления у мужчин с эректильной дисфункцией [15].

В отношении фактора курения нами получены неоднозначные данные. На исходном этапе исследования мы не обнаружили статистически значимых данных о связи курения с тяжестью ОС и низким уровнем МПК, хотя прослеживалась тенденция более высокой распространенности этого фактора в группах остеопороза и остеопении. По результатам проспективного 5-летнего наблюдения факт табакокурения достоверно ассоциировался с отрицательной динамикой МПК, увеличивая в 5,3 раза вероятность прогрессирующего течения ОС. При этом, несмотря на статистически значимую потерю костной плотности, когорта курящих пациентов не продемонстрировала превосходства в частоте возникновения низкоэнергетических переломов в отдаленном периоде КШ. Возможно, увеличение срока наблюдения до 10 лет, в соответствии с оценкой 10-летнего риска по FRAX, позволило бы получить убедительные данные о связи курения с переломами в исследуемой выборке. Тем не менее полученные данные отражают дискуссию научного сообщества о прогностической значимости курения в отношении остеопоротических переломов у мужчин. Так, в исследовании H. Jutberger с соавт. на выборке, включавшей 3 003 мужчин в возрасте от 69 до 80 лет, отмечено, что риск переломов любой локализации у курильщиков существенно выше (ОШ 3,18; 95% ДИ 1,88–5,36) [16]. Однако результаты исследования MEDOS по анализу факторов риска у 713 мужчин с переломами проксимального отдела бедренной кости не подтвердили достоверной связи осложнений остеопороза с употреблением табака [17].

Настоящее проспективное исследование указывает на прогрессирующее течение ОС в отдаленном периоде наблюдения (через 5 лет) КШ. При этом увеличение в динамике доли пациентов с остеопорозом, как крайней формы проявления ОС, с 21,6 до 30% обусловлено манифестацией критического уменьшения МПК по результатам контрольной денситометрии преимущественно у больных с субклиническим (стенозы 30–50%) поражением каротидных артерий.

С позиции кардиорадиологии атерокальциноз представляет собой диагностический маркер атеросклеротического поражения артериальной стенки. В нашем исследовании количественная оценка данного паттерна отражает не только прогрессирующее течение коронарного и каротидного атеросклероза у больных, перенесших КШ, но также явилась диагностическим подтверждением взаимосвязи процессов изменения МПК и атерогенеза. Отмечено, что предиктором значимой потери костной плотности в отдаленном периоде наблюдения

выступил выраженный коронарный кальциноз (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,3–9,8). Значимым фактом, по результатам собственного исследования, явилось более интенсивное увеличение уровня кальциевого индекса коронарных артерий у пациентов с относительно стабильной на протяжении всего периода наблюдения МПК, при том, что исходный коронарный кальциноз у них был выражен в меньшей степени, чем у больных с прогрессирующим течением ОС. Таким образом, с одной стороны, отмечено «истощение» потенциала эктопической сосудистой кальцификации на фоне снижения костной плотности. С другой стороны, мы наблюдаем потенцирующее взаимное влияние атерокальциноза и ОС, что подтверждают полученные нами ранее данные о медленном нарастании кальциевого индекса коронарных артерий в долгосрочном периоде у пациентов с исходно низкой МПК.

Представляет интерес уменьшение вероятности развития неблагоприятных «костных» событий в виде прогрессирования ОС, манифестации остеопороза и возникновения низкоэнергетических переломов на фоне приема статинов. Влияние статинов на костный метаболизм активно обсуждается на протяжении последних 10 лет, но механизмы остеопротективных свойств ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазы (статинов) изучены далеко не в полной мере. В ряде исследований показано, что антиостеорезорбтивный эффект осуществляется посредством стимулирования статинами дифференцировки мезенхимальных клеток в остеобласты, активизации костной щелочной фосфатазы и защиты остеобластов от апоптоза. Кроме того, высказаны предположения о том, что статины обладают эффектом снижения дифференцировки и активности остеокластов через систему остеопротегерин/RANKL/RANK [18–20]. Однако низкая приверженность пациентов регулярному приему статинов в максимально переносимых дозировках в отдаленном периоде в рамках нашего исследования не позволила оценить данный остеопротективный эффект.

Следует отметить, что и в отношении антирезорбтивной терапии комплаентность пациентов была крайне низкая. Всего 38% мужчин, имевших показания для медикаментозного лечения остеопороза, подтвердили прием бисфосфонатов и периодическое посещение ревматолога в долгосрочном периоде наблюдения. По данным ряда исследований, недостаточная приверженность больных терапии, варьирующая в широком диапазоне от 25 до 67%, является основной проблемой лечения остеопороза как в странах Западной Европы, так и России [21–23]. Отягощенный коморбидный фон возрастных пациентов вносит отрицательный вклад в прогноз не только выживаемости и течения ИБС, но и качество жизни. Однако на первое место по значимости для самого больного выходит основное заболевание, а не ОС, не имеющий ярко выраженной симптоматики. Как показали результаты настоящего исследования, своевременная диагностика остеопении и остеопороза у пациентов кардиологического профиля требует достаточно активных действий со стороны практического здравоохранения.

Таким образом, учитывая патогенетическую связь нарушения костного ремоделирования с течением мультифокального атеросклероза и роль остеокардиоваскулярного континуума в прогнозе больных ИБС, результатами данного исследования мы представляем важный вектор развития для улучшения показателей скрининга ОС, направленный на устранение этих важных пробелов в диагностике и лечении.

Заключение

Прогрессирующее течение ОС по данным динамического 5-летнего наблюдения пациентов с клинически манифестированным атеросклерозом в отдаленном периоде КШ отмечено в 43,6% случаев. Однако традиционный подход к оценке риска остеопоротических переломов в общей популяции с использованием инструмента FRAX недооценивает в 2 раза объективно наблюдаемую частоту низкоэнергетических переломов в когорте больных мужского пола, перенесших «открытую» реваскуляризацию миокарда. С учетом выявленной ранее взаимосвязи патофизиологических механизмов компартментов остеокардиоваскулярного континуума в настоящем исследовании получены данные о предикторах неблагоприятного течения ОС и возникновения его осложнений. В качестве таких предикторов выступают высокий уровень кальциноза коронарных артерий, низкая ЭПКД сонных артерий и стенозы сонных артерий 30% и более. Также отмечен положительный эффект регулярного приема статинов, оказываемый на костный статус пациентов. Использование полученных данных для определения долгосрочного прогноза течения ОС у пациентов, направленных на оказание высокотехнологичной кардиоваскулярной помощи, позволит реклассифицировать имеющиеся риски с позиции персонифицированного подхода и обеспечить адекватную профилактику неблагоприятных событий.

Конфликт интересов

А.Н. Коков заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Л. Масенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Н. Хрячкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Е. Семенов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В Кашталап и О.Л. Барбараш входят в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ № 0546-2015-0012 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Информация об авторах

Коков Александр Николаевич, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7573-0636

Масенко Владислава Леонидовна, научный сотрудник лаборатории лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3970-4294

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, доцент заведующий отделом клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Хрячкова Оксана Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6620-5960

Семенов Станислав Евгеньевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1827-606X

Барбараш Ольга Леонидовна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Author Information Form

Kokov Alexander N., PhD, Head of the Laboratory of Diagnostic Imaging, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7573-0636

Masenko Vladislava L., Researcher at the Laboratory of Diagnostic Imaging, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3970-4294

Kashtalap Vasiliy V., MD., PhD, Head of the Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Hryachkova Oksana N., Junior researcher at the Laboratory of Fundamental Aspects of Atherosclerosis, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6620-5960

Semenov Stanislav E., PhD, Leading researcher at the Laboratory of Diagnostic Imaging, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1827-606X

Barbarash Olga L., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

КАН – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МВЛ – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КВВ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ХОН – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

KAN – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

MVL – data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KVV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KhON – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ССЕ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БОЛ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

SSE – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOL – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Radner H., Yoshida K., Smolen J.S., Solomon D.H. Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(4):252-256. doi:10.1038/nrrheum.2013.212

2. Prabhakaran D., Anand S., Watkins D., Gaziano T., Wu Y., Mbanya J.C., Nugent R.; Disease Control Priorities-3 Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders Author Group. Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. Lancet. 2018;391(10126):1224-1236. doi:10.1016/S0140-6736(17)32471-6

3. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 2012;380(9836):37-43. doi:10.1016/S0140-6736(12)60240-2

4. Ye C., Xu M., Wang S., Jiang S., Chen X., Zhou X., He R. Decreased Bone Mineral Density Is an Independent Predictor for the Development of Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(5):e0154740. doi:10.1371/journal.pone.0154740

5. Veronese N., Stubbs B., Crepaldi G., Solmi M., Cooper C., Harvey N.C., Reginster J.Y., Rizzoli R., Civitelli R., Schofield P., Maggi S., Lamb S.E. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Bone Miner Res. 2017;32(5):1126-1135. doi:10.1002/jbmr.3089

6. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Oden A., Ström O., Borgström F. Development and use of FRAX in osteoporosis. Osteoporos Int. 2010;21(S 2):S407-S413. doi:10.1007/s00198-010-1253-y

7. Кашталап В. В., Хрячкова О. Н., Барбараш О. Л. «Новый» патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. Общие факторы формирования и прогрессирования. Атеросклероз. 2016;12(4):68-78.

8. Масенко В.Л., Коков А.Н., Семенов С.Е., Барбараш О.Л. Неинвазивная оценка плотности кальциноза коронарных и каротидных артерий у больных сахарным диабетом II типа. Вестник рентгенологии и радиологии. 2019; 99(6): 310-8. doi:10.20862/0042-4676-2018-99-6-310-318

9. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б., Каронова Т.Л., Кочиш А.Ю., Никитинская О.А., Скрипникова И.А., Торопцова Н.В., Арамисова Р.М. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы. Травматология и ортопедия России. 2018;24(1):155-168. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.

10. Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Гурьянова Е.А., Заводовский Б.В., Шамитова Е.Н. Мужской остеопороз - медицинская или социальная проблема? Современные проблемы науки и образования. 2019;1:53. Режим доступа: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28556 (дата обращения 28.07.2020).

11. Lin M.E., Chen T.M., Wallingford M.C. Nguyen N.B., Yamada S., Sawangmake C., Zhang J., Speer M.Y., Giachelli C.M. Runx2 deletion in smooth muscle cells inhibits vascular osteochondrogenesis and calcification but not atherosclerotic lesion formation. Cardiovasc Res. 2016;112(2):606-616. doi:10.1093/cvr/cvw205

12. Barbarash O.L., Lebedeva N.B., Kokov A.N., Novitskaya A.A., Hryachkova O.N., Voronkina A.V., Raskina T.A., Kashtalap V.V., Kutikhin A.G., Shibanova I.A. Decreased Cathepsin K Plasma Level may Reflect an Association of Osteopoenia/ Osteoporosis with Coronary Atherosclerosis and Coronary Artery Calcification in Male Patients with Stable Angina. Heart, Lung and Circulation. 2016;25(7):691–7. doi: 10.1016/j.hlc.2016.02.002

13. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Зыков М.В., Новицкая А.А., Хрячкова О.Н., Коков А.Н., Воронкина А.В., Шибанова И.А., Раскина Т.А. Связь концентрации остеопонтина с тяжестью коронарного атеросклероза и остеопенического синдрома у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;4(25):40–8

14. Watts N.B., Adler R.A., Bilezikian J.P., Drake M.T., Eastell R., Orwoll E.S., Finkelstein J.S.; Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(6):1802-1822. doi:10.1210/jc.2011-3045

15. Барбараш О.Л., Давидович И.М., Помешкина С.А., Маренин С.Н. Эректильная дисфункция у мужчин молодого и среднего возраста с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кемерово: АИ «Кузбассвузиздат»; 2015. 142 с.

16. Jutberger H., Lorentzon M., Barrett-Connor E., Johansson H., Kanis J.A., Ljunggren O., Karlsson M.K., Rosengren B.E., Redlund-Johnell I., Orwoll E., Ohlsson C., Mellström D. et al. Smoking predicts incident fractures in elderly men: Mr OS Sweden. J Bone Miner Res. 2010;25(5):1010-1016. doi:10.1359/jbmr.091112

17. Kanis J., Johnell O., Gullberg B., Allander E., Elffors L., Ranstam J., Dequeker J., Dilsen G., Gennari C., Vaz A.L., Lyritis G., Mazzuoli G., Miravet L., Passeri M., Perez Cano R., Rapado A., Ribot C. Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. Mediterranean Osteoporosis Study. Osteoporos Int. 1999;9(1):45-54. doi:10.1007/s001980050115

18. An T., Hao J., Sun S., Li R., Yang M., Cheng G., Zou M. Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2017;28(1):47-57. doI:10.1007/s00198-016-3844-8

19. Oryan A., Kamali A., Moshiri A. Potential mechanisms and applications of statins on osteogenesis: Current modalities, conflicts and future directions. J Control Release. 2015;215:12-24. doi:10.1016/j.jconrel.2015.07.022

20. Tsubaki M., Satou T., Itoh T., Imano M., Yanae M., Kato C., Takagoshi R., Komai M., Nishida S. Bisphosphonate- and statin-induced enhancement of OPG expression and inhibition of CD9, M-CSF, and RANKL expressions via inhibition of the Ras/MEK/ERK pathway and activation of p38MAPK in mouse bone marrow stromal cell line ST2. Mol Cell Endocrinol. 2012;361(1-2):219-231. doi:10.1016/j.mce.2012.05.002

21. Yeam C.T., Chia S., Tan H.C.C., Kwan Y.H., Fong W., Seng J.J.B. A systematic review of factors affecting medication adherence among patients with osteoporosis. Osteoporosis Int. 2018;29:2623-37. doi: 10.1007/s00198- 018-4759-3

22. Landfeldt E., Ström O., Robbins S., Borgström F. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures – the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). Osteoporos Int. 2012 Feb;23(2):433-43. doi: 10.1007/s00198-011-1549-6

23. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Насонов Е.Л. Приверженность лечению остеопороза: результаты ретроспективного когортного исследования. Научно-практическая ревматология. 2019;57(4):415-420. doi: 10.14412/1995-4484-2019-415-420.

REFERENCES

1. Radner H., Yoshida K., Smolen J.S., Solomon D.H. Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(4):252-256. doi:10.1038/nrrheum.2013.212

2. Prabhakaran D., Anand S., Watkins D., Gaziano T., Wu Y., Mbanya J.C., Nugent R.; Disease Control Priorities-3 Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders Author Group. Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. Lancet. 2018;391(10126):1224-1236. doi:10.1016/S0140-6736(17)32471-6

3. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 2012;380(9836):37-43. doi:10.1016/S0140-6736(12)60240-2

4. Ye C., Xu M., Wang S., Jiang S., Chen X., Zhou X., He R. Decreased Bone Mineral Density Is an Independent Predictor for the Development of Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(5):e0154740. doi:10.1371/journal.pone.0154740

5. Veronese N., Stubbs B., Crepaldi G., Solmi M., Cooper C., Harvey N.C., Reginster J.Y., Rizzoli R., Civitelli R., Schofield P., Maggi S., Lamb S.E. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Bone Miner Res. 2017;32(5):1126-1135. doi:10.1002/jbmr.3089

6. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Oden A., Ström O., Borgström F. Development and use of FRAX in osteoporosis. Osteoporos Int. 2010;21(S 2):S407-S413. doi:10.1007/s00198-010-1253-y

7. Kashtalap V.V., Hryachkova O.N., Barbarash O.L. “New” pathological continuum: a hypogonadism, an osteoporosis and the calcinating atherosclerosis. general factors of formation and progression. Ateroscleroz. 2016;12(4):68-78. (In Russian)

8. Masenko V.L., Kokov A.N., Semenov S.E., Barbarash O.L. Non-invasive assessment of the density of calcification of coronary and carotid arteries in patients with type II diabetes mellitus. Vestnik rentgenologii i radiologii. 2019; 99(6): 310-8. (In Russian). doi:10.20862/0042-4676-2018-99-6-310-318

9. Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu., Gladkova E.N., Evstigneeva L.P., Ershova O.B., Karonova T.L., Kochish A.Yu., Nikitinskaya O.A., Skripnikova I.A., Toroptsova N.V., Aramisova R.M. Osteoporosis in russian federation: epidemiology, socio-medical and economical aspects. Traumatology and Orthopedics of Russia. 2018;24(1):155-168. (In Russian) doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168

10. Polyakova J.V., Sivordova L.E., Guryanova E.A., Zavodskiy B.V., Shamitova E.N. Male osteoporosis - medical or social problem? Modern problems of science and education. 2019;1:53. Available at: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28556 (accessed 28.07.2020) (In Russian)

11. Lin M.E., Chen T.M., Wallingford M.C. Nguyen N.B., Yamada S., Sawangmake C., Zhang J., Speer M.Y., Giachelli C.M. Runx2 deletion in smooth muscle cells inhibits vascular osteochondrogenesis and calcification but not atherosclerotic lesion formation. Cardiovasc Res. 2016;112(2):606-616. doi:10.1093/cvr/cvw205

12. Barbarash O.L., Lebedeva N.B., Kokov A.N., Novitskaya A.A., Hryachkova O.N., Voronkina A.V., Raskina T.A., Kashtalap V.V., Kutikhin A.G., Shibanova I.A. Decreased Cathepsin K Plasma Level may Reflect an Association of Osteopoenia/Osteoporosis with Coronary Atherosclerosis and Coronary Artery Calcification in Male Patients with Stable Angina. Heart, Lung and Circulation. 2016;25(7):691–7. doi: 10.1016/j.hlc.2016.02.002

13. Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Zykov M.V., Novitskaya A.A., Hryachkova O. N., Kokov A. N., Voronkina A.V., Shibanova I.A., Raskina T.A. Association of osteopontin level with coronary atherosclerosis and osteoporosis in male patients with stable coronary artery disease. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2016;4(25):40–8. (In Russian)

14. Watts N.B., Adler R.A., Bilezikian J.P., Drake M.T., Eastell R., Orwoll E.S., Finkelstein J.S.; Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(6):1802-1822. doi:10.1210/jc.2011-3045

15. Barbarash O.L., Davidovich I.M., Pomeshkina S.A., Marenin S.N. Erectile dysfunction in young and middle aged men with arterial hypertension and coronary heart disease. Kemerovo: “Kuzbassvuzizdat”; 2015.142 p. (In Russian)

16. Jutberger H., Lorentzon M., Barrett-Connor E., Johansson H., Kanis J.A., Ljunggren O., Karlsson M.K., Rosengren B.E., Redlund-Johnell I., Orwoll E., Ohlsson C., Mellström D. et al. Smoking predicts incident fractures in elderly men: Mr OS Sweden. J Bone Miner Res. 2010;25(5):1010-1016. doi:10.1359/jbmr.091112

17. Kanis J., Johnell O., Gullberg B., Allander E., Elffors L., Ranstam J., Dequeker J., Dilsen G., Gennari C., Vaz A.L., Lyritis G., Mazzuoli G., Miravet L., Passeri M., Perez Cano R., Rapado A., Ribot C. Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. Mediterranean Osteoporosis Study. Osteoporos Int. 1999;9(1):45-54. doi:10.1007/s001980050115

18. An T., Hao J., Sun S., Li R., Yang M., Cheng G., Zou M. Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2017;28(1):47-57. doI:10.1007/s00198-016-3844-8

19. Oryan A., Kamali A., Moshiri A. Potential mechanisms and applications of statins on osteogenesis: Current modalities, conflicts and future directions. J Control Release. 2015;215:12-24. doi:10.1016/j.jconrel.2015.07.022

20. Tsubaki M., Satou T., Itoh T., Imano M., Yanae M., Kato C., Takagoshi R., Komai M., Nishida S. Bisphosphonate- and statin-induced enhancement of OPG expression and inhibition of CD9, M-CSF, and RANKL expressions via inhibition of the Ras/MEK/ERK pathway and activation of p38MAPK in mouse bone marrow stromal cell line ST2. Mol Cell Endocrinol. 2012;361(1-2):219-231. doi:10.1016/j.mce.2012.05.002

21. Yeam C.T., Chia S., Tan H.C.C., Kwan Y.H., Fong W., Seng J.J.B. A systematic review of factors affecting medication adherence among patients with osteoporosis. Osteoporosis Int. 2018;29:2623-37. doi: 10.1007/s00198- 018-4759-3

22. Landfeldt E., Ström O., Robbins S., Borgström F. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures – the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). Osteoporos Int. 2012 Feb;23(2):433-43. doi: 10.1007/s00198-011-1549-6

23. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Насонов Е.Л. Приверженность лечению остеопороза: результаты ретроспективного когортного исследования. Научно-практическая ревматология. 2019;57(4):415-420. doi: 10.14412/1995-4484-2019-415-420.

Для цитирования: *Коков А.Н., Масенко В.Л., Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Семенов С.Е., Барбараш О.Л. Динамика остеопенического синдрома у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(4): 17-28. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-4-17-28*

To cite: *Kokov A.N., Masenko V.L., Kashtalap V.V., Hryachkova O.N., Semenov S.E., Barbarash O.L. Osteoporosis in patients with coronary artery disease after coronary bypas surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(4): 17-28. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-4-17-28*