

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-005.4:616.132.2]-053.89:616-008.9

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.02.02

## **Связь нарушений липидного, фосфорно-кальциевого обмена, степени поражения коронарных артерий и остеопении у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца**

*О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup>, В.В. Кашталап<sup>1,2</sup>, М.В. Зыков<sup>1</sup>, О.Н. Хрячкова<sup>1</sup>, А.А. Новицкая<sup>1</sup>, А.Н. Коков<sup>1</sup>, И.А. Шибанова<sup>1</sup>, Т.А. Раскина<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Сосновый б-р, 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России; ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, 650029, Российская Федерация

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, директор НИИ КПССЗ, заведующий кафедрой; Кашталап Василий Васильевич, доктор мед. наук, заведующий лабораторией, доцент кафедры;

Зыков Михаил Валерьевич, канд. мед. наук, науч. сотр.;

Хрячкова Оксана Николаевна, мл. науч. сотр.;

Новицкая Анастасия Александровна, врач-кардиолог, e-mail: novitskaya\_aa@mail.ru;

Коков Александр Николаевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией;

Шибанова Ирина Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.;

Раскина Татьяна Алексеевна, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой

**Цель.** Выявление связи степени коронарного атеросклероза, кальциноза коронарных артерий, остеопенического синдрома с функциональными показателями метаболизма костной ткани и дислипидемии у пожилых пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** В исследование включены 57 мужчин пожилого возраста со стабильной ИБС – медиана возраста 65 лет [62, 69]. Тяжесть коронарного атеросклероза и кальциноза оценена по числу значимых поражений коронарных артерий и баллов по шкале SYNTAX, с помощью мультиспиральной компьютерной томографии с количественным анализом кальциноза коронарных артерий и определением кальциевого индекса коронарных артерий по методу Agatston (CaScore); наличие остеопенического синдрома диагностировали с помощью двухэнергетической абсорбциометрии. Оценена выраженность дислипидемии и нарушений метаболизма костной ткани в сыворотке крови.

**Результаты.** Снижение минеральной плотности костной ткани ассоциируется с тяжестью коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX и количественными показателями кальцификации коронарных артерий (CaScore). Оценка связи биологических маркеров нарушений метаболизма костной ткани и липидного профиля с показателями кальцификации коронарных артерий не продемонстрировала значимых закономерностей. Однако для пациентов с выраженным атеросклерозом характерен более высокий уровень остеопонтина. Выявлена тенденция к повышению концентрации эстрадиола у пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом, оцененным по шкале SYNTAX.

**Заключение.** У пациентов мужского пола пожилого возраста со стабильной ИБС снижение минеральной плотности костной ткани коррелирует с тяжестью коронарного атеросклероза и кальцификации. Выявлены метаболические корреляты остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза.

**Ключевые слова:** коронарный атеросклероз; ишемическая болезнь сердца; кальцификация; дислипидемия; остеопенический синдром; гипогонадизм.

## The relationship between lipid, calcium and phosphorus metabolism, severity of coronary artery lesions and osteopenia in elderly patients with coronary artery disease

O.L. Barbarash<sup>1,2</sup>, V.V. Kashtalap<sup>1,2</sup>, M.V. Zykov<sup>1</sup>, O.N. Khryachkova<sup>1</sup>, A.A. Novitskaya<sup>1</sup>, A.N. Kokov<sup>1</sup>, I.A. Shibanova<sup>1</sup>, T.A. Raskina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Sosnovyy bul'var, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation;

<sup>2</sup> Kemerovo State Medical Academy of Ministry of Health of the Russian Federation; ulitsa Voroshilova, 22a, Kemerovo, 650029, Russian Federation

Barbarash Ol'ga Leonidovna, MD, DM, Professor, Director of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief of Chair;

Kashtalap Vasilii Vasil'evich, MD, DM, Chief of Laboratory, Associate Professor;

Zykov Mikhail Valer'evich, MD, PhD, Research Associate;

Khryachkova Oksana Nikolaevna, Junior Research Associate;

Novitskaya Anastasiya Aleksandrovna, Cardiologist, e-mail: novitskaya\_aa@mail.ru;

Kokov Aleksandr Nikolaevich, MD, PhD, Chief of Laboratory;

Shibanova Irina Aleksandrovna, MD, PhD, Senior Research Associate;

Raskina Tat'yana Alekseevna, MD, DM, Professor, Chief of Chair

**Objective.** To identify the relationship between the severity of coronary atherosclerosis, coronary calcification, osteopenic syndrome and functional parameters of bone metabolism and dyslipidemia in elderly patients with stable coronary artery disease (CAD).

**Material and methods.** 57 elderly male patients (the median age of 65 [62; 69] years) with stable CAD were included in the study. The severity of coronary atherosclerosis and coronary artery calcification was assessed by the number of significant coronary artery lesions and SYNTAX score; multislice computed tomography (MSCT) with the quantitative analysis of coronary calcification and the measurement of the coronary artery calcium score by the Agatston method (CaScore); the presence of osteopenic syndrome was diagnosed by dual energy X-ray absorptiometry; the severity of dyslipidemia and bone metabolism disorders were assessed using blood serum analysis.

**Results.** Reduced bone mineral density was associated with the severity of coronary atherosclerosis assessed by the SYNTAX score and quantitative parameters of coronary artery calcification (CaScore). The relationship between biomarkers of bone metabolism disorders, lipid profile and coronary artery calcification scores has not been observed. However, patients with severe atherosclerosis demonstrated higher osteopontin levels. A tendency to elevated estradiol levels in patients with severe coronary atherosclerosis, assessed by the SYNTAX score, has been found.

**Conclusion.** The correlation between reduced bone mineral density and the severity of coronary atherosclerosis and calcification has been found in elderly male patients with stable CAD. Metabolic correlates of osteopenic syndrome and coronary atherosclerosis have been identified.

**Keywords:** coronary atherosclerosis; coronary artery disease; calcification; dyslipidemia; osteopenic syndrome; hypogonadism.

---

### Введение

Не вызывает сомнений, что нарушения обмена холестерина и его фракций сопутствуют формированию атеросклеротического поражения коронарных артерий на всех его этапах [1]. У пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС) характер поражения артериальной стенки отличается от такового у пациентов более молодого возраста не только обширностью

поражения. Известно, что с возрастом повышается вероятность выявления выраженного кальциноза коронарных артерий, в то время как для молодых пациентов в большей степени характерно наличие так называемых мягких, нестабильных атеросклеротических бляшек [2]. Возможно, у пожилых одним из компонентов атерогенеза являются нарушения метаболизма костной ткани, в частности остеопенический

синдром [3]. Феномен «содружественного» развития атеросклероза и остеопенического синдрома, вплоть до тяжелой его степени – остеопороза с развитием патологических переломов, хорошо изучен в когорте пациентов женского пола с постменопаузальным синдромом [4]. При этом отмечается, что и для мужчин старше 80 лет характерен так называемый сенильный остеопороз [5]. Однако накапливается все больше данных о том, что проявления остеопенического синдрома встречаются у мужчин в более раннем возрасте [6] и ассоциируются с более тяжелыми проявлениями коронарного атеросклероза, чем у больных без признаков остеопении. Тем не менее наличие таких патогенетических связей у пациентов мужского пола пожилого, но не старческого возраста относится к малоизученным вопросам.

Цель настоящего исследования состояла в выявлении связи проявлений тяжести коронарного атеросклероза, кальциноза коронарных артерий, остеопенического синдрома с функциональными показателями метаболизма костной ткани и дислипидемии у пациентов с ИБС мужского пола в возрасте 60–75 лет.

### Материал и методы

В исследование были включены 57 мужчин, находившихся на лечении в хирургической клинике НИИ КПССЗ с верифицированной стабильной ИБС на этапе подготовки к коронарному шунтированию. Медиана возраста составила 65 лет [62; 69]. Критериями включения в исследование являлись: возраст 60–75 лет, наличие стабильной стенокардии не выше III функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Не включали пациентов с тяжелой сопутствующей патологией: онкологическими, ревматическими, эндокринными заболеваниями (за исключением неосложненного сахарного диабета 2-го типа), заболеваниями

ми органов пищеварения, болезнями системы крови, хронической обструктивной болезнью легких, алкоголизмом, синдромом длительной неподвижности; тех, кто принимал глюкокортикостероиды более 3 мес; пациентов с IV ФК стенокардии и сердечной недостаточности; пациентов, перенесших ранее коронарную реваскуляризацию.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (good clinical practice)

Таблица 1

### Клиническая характеристика обследованных пациентов

Параметр	Значение
Возраст, Ме [LQ; UQ]	65 [62; 69]
Курение, <i>n</i> (%)	29 (50,9)
Наличие АГ, <i>n</i> (%)	52 (91,2)
ПИКС, <i>n</i> (%)	42 (73,7)
ОНМК, <i>n</i> (%)	4 (7,0)
СД, <i>n</i> (%)	7 (12,3)
ФВ ЛЖ, %, Ме [LQ; UQ]	58 [50; 64]
Стенозы БЦА более 50%, <i>n</i> (%)	12 (21,1)
Стенокардия, <i>n</i> (%)	
без клиники стенокардии	8 (14)
I ФК	2 (3,5)
II ФК	30 (52,5)
III ФК	17 (30)
ХСН, <i>n</i> (%)	
I ФК	1 (1,75)
II ФК	41 (71,9)
III ФК	14 (24,6)
IV ФК	1 (1,75)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [LQ; UQ]	27,9 [24,9; 29,7]
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Ме [LQ; UQ]	92 [82; 109]
Наличие остеопении (бедро), <i>n</i> (%)	28 (49,1)
Наличие остеопороза (бедро), <i>n</i> (%)	20 (35,1)
Наличие остеопении (ПОП), <i>n</i> (%)	23 (40,4)
Наличие остеопороза (ПОП), <i>n</i> (%)	2 (3,5)
Принимали статины, <i>n</i> (%)	49 (86)
Принимали β-блокаторы, <i>n</i> (%)	54 (94,7)
Принимали блокаторы РААС, <i>n</i> (%)	54 (94,7)
Принимали аспирин, <i>n</i> (%)	37 (64,9)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ПОП – поясничный отдел позвоночника; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; Ме – (медиана); LQ, UQ – верхний и нижний квартили

и принципами хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом клинического центра. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В таблице 1 представлена клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.

Всем больным выполняли: коронарографию с определением тяжести коронарного атеросклероза по числу пораженных коронарных артерий и баллу по шкале SYNTAX, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с количественным анализом кальциноза коронарных артерий и определением кальциевого индекса коронарных артерий по методу Agatston; для оценки состояния кости использовали метод двухэнергетической абсорбциометрии, забор крови для определения биологических маркеров липидных и фосфорно-кальциевых нарушений.

Полипроекционную коронарографию проводили с использованием ангиографической установки «Innova» (GE, США) для уточнения характера и тяжести поражения коронарного русла. Оценивали варианты поражения коронарных артерий (КА): одно-, двух- и трехсосудистое. Гемодинамически значимым считали сужение артерии, составляющее более 50% ее диаметра для ствола левой коронарной артерии и более 70% – для других артерий. Кроме того, использовали шкалу SYNTAX как объективный критерий оценки тяжести коронарного атеросклероза, что позволило выделить идентичные по тяжести поражения коронарного русла группы: умеренное поражение (менее 22 баллов), тяжелое (22–32 балла) и крайне тяжелое (более 32 баллов).

Мультиспиральную компьютерную томографию проводили с целью количественной оценки кальциноза коронарных артерий на 64-срезовом компьютерном томографе «SOMATOM Sensation 64» (Siemens, ФРГ) по стандартной методике с использованием программного продукта, установленного на мультимодальной рабо-

чей станции «Leonardo» (Siemens, ФРГ). Кальциевый индекс коронарных артерий (CaScore) оценивали по методу Agatston и при выявлении кальциноза его степень классифицировали следующим образом: 1–10 – минимальный, 11–100 – средний, 101–400 – умеренный, более 401 – выраженный.

Денситометрию проводили с использованием стационарного рентгеновского двухэнергетического костного денситометра «Excell XR-45» (Norland, США). Оценку минеральной плотности кости (МПК) проводили с помощью денситометрии головки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника. Отклонение минеральной плотности кости от нормальных значений определяли по значению Т-критерия (T-score) – показателя, принятого ВОЗ для верификации остеопенического синдрома. Т-критерий представляет собой количество стандартных отклонений от среднего показателя пика костной массы здоровой популяции. Расчет Т-критерия осуществлялся автоматически с использованием программного обеспечения рентгеновского двухэнергетического костного денситометра и базы значений МПК здоровых лиц соответствующего пола и возраста, загруженной в память аппарата. Нормальными показателями МПК считали значения Т-критерия  $+2,5...-1$  стандартное отклонение (SD) от пиковой костной массы. К остеопении относили показатели Т-критерия  $-1...-2,5$  стандартных отклонений, к остеопорозу – показатели Т-критерия  $-2,5$  стандартных отклонений и ниже [7].

Только у 9 (15,8%) обследованных пациентов пожилого возраста не выявлено признаков снижения МПК. У 28 (49,1%) отмечают проявления остеопении и у 20 (35,1%) – остеопороза.

Уровни маркеров костного метаболизма в плазме крови пациентов исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов и в соответствии с протоколами

производителей. Определяли концентрации следующих аналитов: остеопротегерина (тест-система OPG фирмы Biomerica, США), остеопонтин (тест-система OPNEnzo, США), остеокальцин (тест-система N-MID Osteocalcin ELISA, США), эстрадиола и тестостерона (тест-система фирмы Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада). Регистрацию результатов проводили на планшетном ридере «Униплан» (НПФ «ПИ-КОН», Россия) с применением фильтров, рекомендованных производителем соответствующего аналитического набора.

Концентрацию ионизированного кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) определяли с применением электрода  $\text{Ca}^{2+}$  с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30i» этой же фирмы. Принцип измерения заключается в использовании прямой потенциометрии, в которой индикаторным электродом является ионоселективный электрод. Метод основан на непосредственной зависимости потенциала индикаторного электрода от активности определяемых ионов в растворе. Диапазон референсных значений 1,16–1,32 ммоль/л.

Определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) в сыворотке крови проводили спектрофотометрическим методом с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30i» этой же фирмы. Индекс атерогенности (ИА) оценивали по формуле:

$$\text{ИА} = \frac{(\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП})}{\text{ХС ЛПВП}}$$

Статистический анализ проводили при помощи программного пакета «Statistica 6.0». Для количественных признаков результаты представлены в виде медианы (Me) с межквартильным интервалом

[Q25%; Q75%] с учетом отсутствия нормального распределения. Количественные и порядковые переменные сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для выявления связи между изучаемыми величинами применяли корреляционный анализ по методу Спирмена. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона  $\chi^2$ . Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости  $p$  принимался равным или менее 0,05.

### Результаты

В таблице 2 приведена сравнительная оценка изучаемых биомаркеров у пациентов, разделенных по принципу выраженности кальциноза коронарных артерий. С учетом категории обследованных пациентов закономерным является факт, что у большинства пациентов (63,2%) кальциевый индекс коронарных артерий, оцененный по методу Agatston, оказался более 400. При этом не выявлено достоверных различий в показателях липидного профиля, фосфорно-кальциевого обмена и уровне половых гормонов у пациентов с различной степенью кальциноза коронарных артерий. Вместе с тем уровень ионизированного кальция в сыворотке крови оказался достоверно ниже у пациентов с высоким проявлением кальциноза коронарных артерий.

Разделение пациентов по степени тяжести коронарного атеросклероза, оцененного по шкале SYNTAX, продемонстрировало, что у большинства из них (68,4%) имеет место многососудистое (3 и более) поражение коронарных артерий (табл. 3). При этом у 42,1% выявлен балл по шкале SYNTAX 22 и выше. Отсутствовали достоверные различия в проявлениях нарушения липидного обмена у пациентов с различной тяжестью коронарного атеросклероза. Вместе с тем для пациентов с наличием поражения по SYNTAX 22 балла и выше были характерны достоверно более высокие значения уровня остеопонтин и тенденция к более высоким значениям эстрадиола.

Таблица 2

**Уровни биомаркеров у больных старше 60 лет с различным уровнем кальциноза коронарных артерий, Me [Q25%; Q75%]**

Биомаркер	CaScore ≤ 400 (n=21)	CaScore > 400 (n=36)	p
Эстрадиол, пг/мл	30,49 [16,21; 57,82]	20,81 [13,91; 61,04]	0,37
Тестостерон, нг/мл	4,63 [3,82; 5,50]	4,51 [4,01; 5,50]	0,95
Остеокальцин, нг/мл	25,33 [16,65; 35,07]	19,59 [14,37; 27,56]	0,37
Остеопонтин, нг/мл	6,50 [4,66; 10,30]	7,43 [4,51; 9,55]	0,71
Остеопротегерин, пг/мл	100,34 [62,82; 243,0]	95,91 [59,91; 150,93]	0,38
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,98 [0,96; 1,02]	0,92 [0,90; 0,96]	0,02
ОХС, ммоль/л	4,80 [4,60; 5,30]	4,30 [3,90; 5,40]	0,24
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,94 [2,32; 3,55]	2,40 [1,86; 2,90]	0,11
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,10 [0,98; 1,18]	1,11 [0,87; 1,28]	0,97
ИА, ммоль/л	3,64 [3,00; 4,20]	3,20 [2,40; 4,00]	0,43
ТГ, ммоль/л	1,65 [1,34; 1,84]	1,56 [1,06; 1,81]	0,34

Таблица 3

**Уровни биомаркеров у больных старше 60 лет с различным уровнем поражения КА по шкале SYNTAX, Me [Q25%; Q75%]**

Биомаркер	до 21 балла (n=33)	22 и выше (n=24)	p
Эстрадиол, пг/мл	18,07 [13,87; 54,59]	32,35 [16,02; 78,82]	0,055
Тестостерон, нг/мл	4,51 [3,91; 5,23]	4,48 [4,01; 5,56]	0,78
Остеокальцин, нг/мл	21,89 [13,33; 33,13]	19,66 [15,22; 29,91]	0,78
Остеопонтин, нг/мл	4,90 [4,30; 9,95]	7,64 [5,76; 9,64]	0,043
Остеопротегерин, пг/мл	100,34 [62,82; 135,33]	100,40 [61,97; 189,72]	0,74
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,97 [0,92; 1,00]	0,92 [0,90; 0,95]	0,17
ОХС, ммоль/л	4,80 [4,10; 5,20]	4,60 [3,90; 5,40]	0,62
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,72 [2,00; 3,32]	2,52 [1,88; 3,23]	0,75
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,14 [0,92; 1,27]	1,07 [0,85; 1,33]	0,88
ИА, ммоль/л	3,35 [2,40; 3,90]	3,50 [2,70; 4,50]	0,58
ТГ, ммоль/л	1,71 [1,28; 2,19]	1,52 [1,22; 1,69]	0,22

Таблица 4

**Уровни биомаркеров у больных старше 60 лет в зависимости от степени снижения МПК**

Биомаркер	SD более -2,5 по бедру (норма+остеопения) (n=37)	SD -2,5 и менее по бедру (остеопороз) (n=20)	p
Эстрадиол, пг/мл	28,38 [14,99; 56,26]	17,35 [11,44; 73,10]	0,61
Тестостерон, нг/мл	4,41 [3,82; 5,89]	4,54 [4,17; 4,92]	0,95
Остеокальцин, нг/мл	19,61 [14,91; 28,33]	24,61 [14,54; 36,98]	0,17
Остеопонтин, нг/мл	7,06 [4,60; 9,95]	6,92 [4,72; 9,23]	0,90
Остеопротегерин, пг/мл	88,88 [62,40; 180,30]	104,43 [62,21; 152,24]	0,94
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,96 [0,90; 1,00]	0,92 [0,90; 0,95]	0,24
ОХС, ммоль/л	4,60 [3,90; 5,35]	4,70 [4,15; 5,35]	0,36
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,65 [1,89; 3,44]	2,40 [1,96; 3,02]	0,80
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,14 [0,98; 1,25]	1,01 [0,87; 1,41]	0,80
ИА, ммоль/л	3,40 [2,40; 3,90]	3,70 [3,10; 4,60]	0,22
ТГ, ммоль/л	1,49 [1,04; 1,81]	1,72 [1,43; 1,84]	0,06

Кроме того, не было выявлено различий и по изучаемым маркерам метаболизма костной ткани, липидного обмена у пациентов с различными проявлениями остеопе-

нического синдрома (табл. 4). Пациенты с остеопорозом характеризовались лишь тенденцией к более высоким значениям триглицеридов крови.

При оценке связи показателя МПК (по бедру) с CaScore коронарных артерий выяснилось, что по мере увеличения степени проявлений остеопенического синдрома растет количество пациентов с CaScore более 400. Так, если при нормальных значениях МПК ( $SD$  более  $-1$  по бедру) выявлялось минимальное количество пациентов с CaScore более 400 – 2 (22%), то в группе с остеопенией ( $SD$   $-1...-2,5$ ) их количество увеличилось до 19 (67,9%), а в группе с остеопорозом ( $SD$   $-2,5$  и менее) составило уже 15 (75,0%) ( $\chi^2=7,95$   $p=0,02$ ). Имела место корреляционная связь между маркером остеопороза – Т-критерием, оцененным по бедру и по поясничному позвонку, с одной стороны, и значениями CaScore – с другой:  $r=-0,22$ ;  $p=0,001$  и  $r=-0,16$ ,  $p=0,07$ . Кроме того, выявлена обратная корреляционная связь между значениями Т-критерия, оцененного по бедру, и степенью поражения коронарных артерий, оцененной по шкале SYNTAX –  $r=-0,22$ ;  $p=0,22$ .

Обращает на себя внимание факт, что курение повышает вероятность развития как тяжелого кальциноза коронарных артерий, так и остеопороза. Среди пациентов с отсутствием остеопении курили всего 2 (22%) человека, среди пациентов с остеопенией – 8 (28,6%), а в группе с остеопорозом – большинство, то есть 15 (75%) пациентов ( $\chi^2=8,33$ ,  $p=0,01$ ). В группе с уровнем CaScore 400 и менее курильщиками являлись лишь 4 (19,1%), в то время как среди пациентов с CaScore более 400 – 25 (69,4%) ( $\chi^2=13,48$ ,  $p=0,0002$ ). Вместе с тем не выявлено достоверного влияния факта наличия СД, избыточной массы тела на вероятность выявления кальциноза коронарных артерий и различных проявлений остеопенического синдрома.

### Обсуждение

Результаты проведенного исследования пациентов-мужчин с ИБС пожилого возраста в периоде подготовки к коронарному шунтированию позиционируют данную категорию как группу высокого сердечно-

сосудистого риска. Помимо традиционных характеристик такого риска (возраста, высокого ФК стенокардии, наличия хронической сердечной недостаточности, различной коморбидной патологии) большинство этих пациентов характеризуются инструментальными проявлениями остеопенического синдрома без указаний на клинические проявления остеопороза. Принимая во внимание данные о том, что остеопороз может расцениваться как дополнительный фактор неблагоприятного прогноза вследствие повышенного риска развития сердечно-сосудистых событий [8], выявление более чем у трети пациентов снижения МПК, соответствующего остеопорозу и у половины пациентов – критериям остеопении, характеризует обследованную группу пациентов пожилого возраста и мужского пола как наиболее клинически и прогностически уязвимую. Тем не менее формально пациенты этой группы не входят в группу риска развития остеопороза и не подлежат его активному скринингу. Игнорирование такого дополнительного фактора, оказывающего влияние на общий сердечно-сосудистый риск у пациентов с ИБС мужского пола, может приводить к необъективной рискометрии у этой категории больных.

Ранее сообщалось о тесной связи патологических процессов снижения МПК и системного воспаления, которое также является значимым фактором, влияющим на прогноз у пациентов с ИБС [9].

Нами выявлено, что снижение минеральной плотности костной ткани коррелирует с тяжестью коронарного атеросклероза, оцененной с помощью балльной шкалы SYNTAX, и количественным показателем кальцификации коронарных артерий (CaScore). Показано, что фактор курения является крайне неблагоприятным как с позиции кальцификации артерий, так и для развития остеопенического синдрома.

Вместе с тем оценка биологических маркеров фосфорно-кальциевого метаболизма и липидного профиля не продемонстриро-

вала четких закономерностей. Ограничения оценки показателей липидного профиля у пациентов со сформированным атеросклерозом, находящихся на активной терапии (80% обследованных пациентов принимали статины), известны [10]. Однако оценка биомаркеров деминерализации костной ткани и кальцификации артерий также продемонстрировала весьма скромные закономерности. Причин может быть несколько. Во-первых, анализу подверглись пациенты с отсутствием значимой декомпенсированной сопутствующей патологии. Во-вторых, все обследованные пациенты принимали стандартную, тщательно подобранную медикаментозную терапию. И, наконец, до сих пор в литературе нет однозначного мнения о выборе наиболее чувствительного и специфичного биологического маркера, характеризующего нарушения фосфорно-кальциевого обмена при атеросклерозе и остеопорозе.

Однако следует обратить внимание на тот факт, что в проведенном исследовании уровень остеопонтинина, не различающийся у пациентов с разным уровнем кальциноза коронарных артерий и остеопении, был на 36% выше ( $p=0,04$ ) у пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий, оцененным по шкале SYNTAX, по сравнению с пациентами с меньшей тяжестью коронарного атеросклероза. В настоящее время остеопонтинин рассматривается как один из перспективных кандидатов на роль главного маркера патологического сердечно-сосудистого ремоделирования, а также в качестве мишени для лабораторного мониторинга этих процессов и для объективной оценки прогноза. Являясь многофункциональным протеином, остеопонтинин участвует не только в процессах реконструкции костной ткани, но и регулирует выраженность системного воспаления, клеточную миграцию, в том числе гладкомышечных клеток, привлекая ряд цитокинов и факторов роста. Существуют данные и о том, что остеопонтинин коррелирует с выраженностью кальцификации атеромы [11].

Полагают, что остеопонтинин по праву может претендовать на позицию главного маркера нарушений фосфорно-кальциевого метаболизма, поскольку этому соответствует ряд условий: наличие его циркулирующей составляющей в плазме крови, короткая молекула, облегчающая идентификацию и создание скрининговых тест-систем, однозначность в интерпретации полученных данных, существующие доказательства ассоциации между остеопонтинином и риском неблагоприятного исхода у пациентов с инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью, дилатационной кардиомиопатией и в ряде случаев – у пациентов с миокардитами [12].

Ранее было показано, что процесс сосудистой кальцификации, в том числе и коронарных артерий, ассоциируется с ионным дисбалансом кальция и фосфора в плазме и тканях [13]. Известно, что регуляция стабильности кальцийфосфорного гомеостаза – одна из значимых констант организма в целом, и любые нарушения этой сложной системы могут приводить как к отложению в тканях избытка солей кальция, так и к формированию их дефицита в костной ткани [14].

В настоящем исследовании выявлено значимое снижение содержания ионизированного кальция в крови пациентов с ИБС и признаками значимого коронарного кальциноза, что подтверждает ранее полученные результаты экспериментальных и клинических исследований. При этом в группах пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом и признаками остеопороза концентрация в крови ионизированного кальция также имела тенденцию к снижению.

Для понимания сложности процессов регуляции кальцийфосфорного баланса немаловажно выявленное повышение концентрации одного из женских половых гормонов – эстрадиола – у пациентов мужского пола с тяжелым атеросклерозом коронарных артерий. Данный факт может свидетельствовать об участии механизмов

субклинического гипогонадизма в формировании и прогрессировании коронарного атеросклероза и кальцификации. Это было отмечено ранее в других исследованиях [15].

В заключение следует упомянуть о том, что в последние годы проблема кальцификации коронарных артерий является предметом большого количества фундаментальных и клинических исследований. С одной стороны, представляется важным понимание механизмов взаимосвязи остеопении и атеросклероза как мишени лечебных и профилактических воздействий. С другой стороны, наличие кальцификации коронарных артерий – фактор, осложняющий выбор оптимальной медикаментозной и хирургической тактики лечения пациентов с различными проявлениями атеросклероза, в первую очередь с ИБС. В связи с этим кальцификация коронарных артерий должна рассматриваться не только как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий у бессимптомных лиц, но и как важный показатель, отражающий особенности патогенеза, сложности диагностики, выбора тактики лечения и особенности прогноза у пациентов с уже известной коронарной патологией.

Пожилой пациент суммирует все атрибуты процесса остеопении и кальцификации артерий. Известно, что риск развития кальцификации артерий и остеопороза повышается с увеличением возраста пациента, при наличии сахарного диабета, хронической болезни почек, артериальной гипертензии, курения [16]. Именно эти факторы характеризуют пациента пожилого возраста. Известно, что признаки кальцификации коронарных артерий имеются более чем у 90% мужчин и 67% женщин в возрасте свыше 70 лет [17, 18]. Единственным неинвазивным тестом оценки кальциноза коронарных артерий является компьютерная томография, количественно выявляя кальций с высокой чувствительностью и специфичностью [19]. Применение этого метода оправданно у пациентов низкого и промежуточного сердечно-сосуди-

стого риска для оценки необходимости дальнейшего обследования и мониторинга других факторов риска.

У пациентов с известным коронарным руслом и установленным диагнозом ИБС для оценки степени кальцификации целесообразно использовать такие инвазивные методы, как внутрисосудистый ультразвук и оптическая когерентная томография [20–22]. Коронароангиография имеет низкую чувствительность по выявлению кальцификации. Использование данных МСКТ в выявлении и количественной оценке выраженности, а также распространенности кальциноза коронарных артерий позволяет верифицировать степень кальцификации. Определение депозитов кальция в проекции сосудистого русла при МСКТ не требует инвазивного вмешательства и не несет риска типичных осложнений, связанных с агрессивной эндоваскулярной диагностикой. Поскольку дополнительная контрастная нагрузка на пациента не требуется, также снижается риск осложнений, связанных с использованием йодсодержащих рентгенконтрастов. При отсутствии возможности применения визуализирующих внутрисосудистых методик скоринг коронарного кальция дополняет данные коронароангиографии о состоянии венечных артерий и в ряде случаев может определять хирургическую тактику реваскуляризации у больных с ИБС.

Вместе с тем выявление кальцификации коронарных артерий является важной информацией. Долгое время бытовало мнение о том, что кальцификация коронарных артерий является надежным фактором, укрепляющим атеросклеротическую бляшку, предотвращая ее разрыв. Однако данные ряда исследований демонстрируют, что степень кальцификации коронарных артерий коррелирует с нарушением целостности бляшки [23]. Микрокальцификация фиброзной шапки способствует ее надрыву [24], приводя к тромбозу [25]. Рецидивирующие надрывы покрышки с кровоизлияниями и последующими заживлениями в итоге

формируют обструкцию коронарной артерии. Такие ангиографические данные присущи пациентам со стабильной ИБС и соответствуют результатам патолого-анатомических исследований пациентов с внезапной коронарной смертью [25, 26].

Кальцификация коронарных артерий является маркером неудач при проведении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [27, 28] и коронарного шунтирования, а также предиктором неблагоприятного отдаленного исхода реваскуляризации коронарных артерий. При проведении ЧКВ кальцинированные бляшки часто требуют предилатации с использованием высокого давления внутри баллона, что повышает риск развития разрывов, диссекции коронарных артерий и внутрикоронарных тромбозов, усугубляющих коронарную недостаточность [29–32]. При проведении коронарного шунтирования наличие кальцификации артерий ассоциируется с неполной реваскуляризацией коронарного русла и эпизодами атероземболий [33, 34].

Таким образом, у пациента со стабильной ИБС пожилого возраста при проведении МСКТ высока вероятность выявления кальцинированного поражения коронарных артерий, степень которого коррелирует с проявлением остеопенического синдрома. При этом отсутствуют биохимические корреляты кальцинированного атеросклероза коронарных артерий.

#### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

#### Литература/References

1. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *J. Clin. Lipidol.* 2013; 6 (7): 561–5.
2. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S., Arsenault B.J., Amarencu P., Pedersen T.R. et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *JACC.* 2014; 5 (64): 485–94.
3. Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A., O'Neill W.W., Yerkey M., Boura J. et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96 (8): 1059–63.
4. Cooper C., Melton L.J., III. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol. Metab.* 1992; 3: 224–9.
5. Prevention and Management of Osteoporosis. Report of a WHO Technical Report Series. Geneva: WHO; 2003: 921.
6. Барбараш О.Л., Лебедева Н.Б., Коков А.Н., Новицкая А.А., Хрячкова О.Н., Воронкина А.В. и др. Связь биохимических маркеров метаболизма костной ткани, остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз.* 2015; 11 (2): 5–13 / Barbarash O.L., Lebedeva N.B., Kokov A.N., Novitskaya A.A., Khryachkova O.N., Voronkina A.V. et al. The relationship of biochemical markers of bone metabolism, osteopenic syndrome and coronary atherosclerosis in men with stable coronary heart disease. *Ateroskleroz.* 2015; 11 (2): 5–13 (in Russian).
7. Watts N.B., Adler R.A., Bilezikian J.P., Drake M.T., Eastell R., Orwoll E.S. et al. Osteoporosis in men: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Met.* 2012; 97 (6): 1802–22.
8. Browner W.S., Sooley D.G., Vogt T.M. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. *Lancet.* 1991; 338: 335–8.
9. Царенок С.Ю., Горбунов В.В. Уровень остеопротегерина, трансформирующего  $\beta$ -фактора роста и некоторых цитокинов у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с тяжелым остеопорозом. *Терапевтический архив.* 2015; 9: 39–43 / Tsarenok S.Y., Gorbunov V.V. The levels of osteoprotegerin, transforming growth factor- $\beta$ , and some cytokines in women with coronary heart disease concurrent with osteoporosis. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2015; 9: 39–43 (in Russian).
10. Pahmani F., Garfinkel A., Demer L.L. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2346–8.
11. Scatena M., Liaw L., Giachelli C.M. Osteopontin. A multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 2302–9.
12. Dalal S., Zha Q., Daniels C.R., Steagall R. J., Joyner W.L., Gadeau A.-P. et al. Osteopontin stimulates apoptosis in adult cardiac myocytes via the involvement of CD44 receptors, mitochondrial death pathway, and endoplasmic reticulum stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014; 306 (8): 1182–91.
13. Han X., Wang L.-Y., Diao Z.-L., Liu W.-H. Apelin: a novel inhibitor of vascular calcification in chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* 2016; 244: 1–8.
14. Akiyoshi T., Ota H., Iijima K., Son B.-K., Kahyo T., Setou M. et al. A novel organ culture model of aorta for vascular calcification. *Atherosclerosis.* 2016; 244: 51–8.
15. Hu X., Rui L., Zhu T., Xia H., Yang X., Wang X. et al. Low testosterone level in middle-aged male patients with coronary artery disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2011; 22: e133–6.

16. Ларина В.Н., Михайлусова М.П., Распопова Т.Н. Применение биохимических маркеров костного обмена в повседневной деятельности врача. *Лечебное дело*. 2015; 2: 10–4 / Larina V.N., Mikhaylusova M.P., Raspopova T.N. Biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Lechebnoe delo*. 2015; 2: 10–4 (in Russian).
17. Wong N.D., Kouwabunpat D., Vo A.N., Detrano R.C., Eisenberg H., Goel M. et al. Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women: relation to age and risk factors. *Am. Heart J.* 1994; 127: 422–30.
18. Goel M., Wong N.D., Eisenberg H., Hagar J., Kelly K., Tobis J. M. et al. Risk factor correlates of coronary calcium as evaluated by ultrafast computed tomography. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 977–80.
19. Tanenbaum S.R., Kondos G.T., Veselik K.E., Prendergast M.R., Brundage B.H., Choomka E.V. Detection of calcific deposits in coronary arteries by ultrafast computed tomography and correlation with angiography. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 870–2.
20. 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; 15: 827–32.
21. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D., Kent K.M., Satler L.F., Chuang Y.C. et al. Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. *Circulation*. 1995; 91: 1959–65.
22. Tuzcu E.M., Berkalp B., De Franco A.C., Ellis S.G., Goormastic M., Whitlow P.L. et al. The dilemma of diagnosing coronary calcification: angiography versus intravascular ultrasound. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 832–8.
23. Sangiorgi G., Rumberger J.A., Severson A., Edwards W.D., Gregoire J., Fitzpatrick L.A. et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using noncalcifying methodology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 126–33.
24. Kelly-Arnold A., Maldonado N., Laudier D., Aikawa E., Cardoso L., Weinbaum S. Revised microcalcification hypothesis for fibrous cap rupture in human coronary arteries. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110: 10741–6.
25. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P., Farb A., Schwartz S.M. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1262–75.
26. Burke A.P., Weber D.K., Kolodgie F.D., Farb A., Taylor A.J., Virmani R. Pathophysiology of calcium deposition in coronary arteries. *Herz*. 2001; 26: 239–44.
27. Savage M.P., Goldberg S., Hirshfeld J.W., Bass T.A., MacDonald R.G., Margolis J.R. et al. Clinical and angiographic determinants of primary coronary angioplasty success. M-HEART Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 22–8.
28. Tan K., Sulke N., Taub N., Sowton E. Clinical and lesion morphologic determinants of coronary angioplasty success and complications: current experience. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 855–65.
29. Fitzgerald P.J., Ports T.A., Yock P.G. Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty. An observational study using intravascular ultrasound. *Circulation*. 1992; 86: 64–70.
30. Richardson P.D., Davies M.J., Born G.V. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet*. 1989; 2: 941–4.
31. Dent K.M., Holmes D.R., Jr, Holubkov R., Cowley M.J., Bourassa M.G., Faxon D.P. et al. Incidence and consequences of periprocedural occlusion. The 1985–1986 National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation*. 1990; 82: 739–50.
32. Nobuyoshi M., Kimura T., Ohishi H., Horiuchi H., Nosaka H., Hamasaki N. et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathologic observations in 20 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 433–9.
33. Osswald B., Blackstone E., Tochtermann U., Schweiger P., Thomas G., Vahl C.F. et al. Does the completeness of revascularization affect early survival after coronary artery bypass grafting in elderly patients? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 20: 120–6.
34. Nakayama Y., Sakata R., Ura M., Miyamoto T.A. Coronary artery bypass grafting in dialysis patients. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 68: 1257–61.

Поступила 01.06.2016