

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

СВЯЗЬ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ, ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА И КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У МУЖЧИН СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

О.Л. Барбараш¹, Н.Б. Лебедева², А.Н. Коков¹, А.А. Новицкая¹, О.Н. Хрячкова¹, А.В. Воронкина², Т.А. Раскина², И.А. Шибанова³¹ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6²ГБОУ «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а³ГБУЗ «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн»
650000, г. Кемерово, ул. 50 лет Октября, 10

Цель исследования: оценка уровней маркеров метаболизма костной ткани у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от выраженности остеопороза, коронарного атеросклероза и кальцификации коронарных артерий. Материал и методы: 112 мужчин с верифицированной стабильной ИБС среднего возраста 59,8 (55;70) года. Всем больным выполнялись: коронарография, мультиспиральная компьютерная томография, денситометрия, определение уровня маркеров минерального обмена методом твердофазного иммуноферментного анализа. Выделялись группы сравнения по тяжести коронарного атеросклероза (шкала Syntax), степени коронарного кальциноза (метод Agatston), наличию и отсутствию остеопенического синдрома в соответствии с показателями Т-критерия шейки бедренной кости согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии (ISCN, 2007). Результаты. У большинства обследованных больных – 90 (80,4 %), выявлялся остеопенический синдром: у 34 (30,4 %) определялись признаки остеопороза у 56 (50 %) – остеопении. В группе с рентгенологически установленным остеопеническим синдромом по сравнению с группой с нормальной минеральной плотностью костной ткани выявлены значимое снижение уровня катепсина К и повышение остеокальцина. При оценке тяжести поражения коронарного русла отмечено, что у пациентов с остеопеническим синдромом значимо чаще выявляется многососудистое и более тяжелое поражение коронарных артерий, а также более выраженный кальциноз по сравнению с пациентами с нормальной костной тканью. Пациенты с тяжелым коронарным атеросклерозом имели самые низкие уровни катепсина К. Выраженный кальциноз коронарных артерий значимо ассоциировался с более низкими уровнями катепсина К и остеопротегерина, повышением щелочной фосфатазы и паратгормона. Заключение. Выявлена значимая связь остеопенического синдрома с выраженностью коронарного атеросклероза и кальциноза у мужчин со стабильной ИБС. Биохимические маркеры метаболизма костной ткани в большей степени были связаны не с развитием коронарного атерос-

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., директор, e-mail: olb61@mail.ru

Лебедева Наталия Борисовна – д-р мед. наук, проф. кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения факультета последипломной подготовки специалистов, e-mail: lebenb@mail.ru

Коков Александр Николаевич – канд. мед. наук, зав. лабораторией рентгеновской и томографической диагностики, e-mail: dr.kokov@gmail.com

Новицкая Анастасия Александровна – врач-кардиолог кардиологического отделения

Хрячкова Оксана Николаевна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, e-mail: oksana_hryachkova@mail.ru

Воронкина Анна Владимировна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, e-mail: dr-voronkina@yandex.ru

Раскина Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, e-mail: rassib@mail.ru

Шибанова Ирина Александровна – канд. мед. наук, начальник

клероза, а с кальцификацией уже имеющихся сосудистых поражений. Наиболее значимыми маркерами из всех изученных оказались катепсин К, уровень которого достоверно снижается у пациентов с остеопеническим синдромом, тяжелым атеросклерозом и тяжелым кальцинозом коронарных артерий, а также остеокальцин, повышенные значения которого ассоциировались со снижением минеральной плотности костной ткани.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, кальциноз, остеопенический синдром, катепсин К, остеокальцин.

Остеопенический синдром (ОПС), включающий остеопороз и остеопению, занимает четвертое место по распространенности после сердечно-сосудистых заболеваний, онкологической патологии и сахарного диабета, являясь важной социальной и медицинской проблемой. У лиц старше 50 лет остеопороз и атеросклероз, клинически значимыми последствиями которых являются переломы и атеротромботические осложнения, — основные причины снижения качества жизни и повышения летальности [1].

В настоящее время широко обсуждается роль остеопенического синдрома как независимого фактора риска сердечно-сосудистых событий. Полагают, что низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ) может являться более важным независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности у пожилых пациентов, чем уровень артериального давления и холестерина крови, поскольку она связана с выраженным коронарным атеросклерозом и кальцинозом [2, 3].

Еще в 1997 г. был предложен термин «кальций-дефицитные болезни», включающий атеросклероз, ишемическую болезнь сердца (ИБС), артериальную гипертензию, остеопенический синдром и дегенеративные поражения опорно-двигательного аппарата, что отражает наличие общих патогенетических механизмов развития этих заболеваний [4]. В то же время показана корреляция минеральной плотности костной ткани с коронарным атеросклерозом, кальцинозом и сердечно-сосудистыми событиями, особенно у женщин в постменопаузе [5]. У мужчин подобные закономерности по-прежнему являются менее изученными.

Механизмы взаимосвязи «кальций-дефицитных болезней» очень сложны и далеки от полного понимания. Однако предполагается, что имеются некие общие составляющие процесса, протекающего в магистральных сосудах, почках и костной ткани [6].

Возможно, кальцификацию сосудов потенцирует ряд биохимических факторов — маркеров формирования и резорбции кости, дисбаланс которых сопровождается развитием остеопении и остеопороза и может стимулировать минерализацию артериальной стенки и аортального клапана

[7]. С другой стороны, данные гистологических и гистохимических исследований показывают, что некоторые ключевые маркеры костного обмена могут принимать участие в патогенезе атеросклероза. Такие белки костной ткани, как остеокальцин, остеоонектин, остеоопонтин и другие, выявляются в компонентах сосудистого матрикса, а при развитии атеросклеротических бляшек концентрация некоторых из них существенно возрастает [8]. В самих тканях атеросклеротических бляшек и кальцинированных клапанов сердца при гистологическом исследовании нередко выявляются признаки оссификации или развития хрящевой ткани [9]. Таким образом, продемонстрировано, что костная и сосудистая ткань характеризуется рядом общих морфологических и молекулярных свойств и единством ряда патогенетических процессов.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка уровней ряда маркеров метаболизма костной ткани у пациентов со стабильной ИБС в зависимости от выраженности остеопороза, коронарного атеросклероза и кальцификации коронарных артерий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено последовательно 112 мужчин, находившихся на лечении в клинике ФГБНУ «НИИ КПССЗ» с верифицированной стабильной ИБС. Средний возраст пациентов составил 59,8 (55;70) года. Критериями включения являлись: возраст до 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 включались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, для которой характерно развитие остеопенического синдрома: онкологическими, ревматическими, эндокринными заболеваниями (за исключением неосложненного сахарного диабета 2-го типа), с заболеваниями органов пищеварения, болезнями системы крови, хронической обструктивной болезнью легких, алкоголизмом, синдромом длительной неподвижности, с приемом глюкокортикосте-

роидов более трех месяцев; пациенты с IV ФК стенокардии и сердечной недостаточности; пациенты, перенесшие ранее коронарную реваскуляризацию.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GoodClinicalPractice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом клинического центра. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Всем включенным больным выполнялись: коронарография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), денситометрия, забор крови для определения уровня маркеров минерального обмена.

Полипроекционная коронарография проводилась с использованием ангиографической установки «Innova» (GE, США) для уточнения характера и тяжести поражения коронарного русла. Оценивались варианты поражения коронарных артерий (КА): одно-, двух- и трехсосудистое и степень сужения артерии. Кроме того, использовалась шкала Syntax как объективный критерий оценки тяжести коронарного атеросклероза, что позволило выделить идентичные по тяжести поражения коронарного русла группы: умеренное поражение (<22 баллов), тяжелое (22–32 балла) и крайне тяжелое (>32 баллов).

МСКТ проводилась 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 рабочей станции Leonardo (Siemens, ФРГ). Кальциевый индекс сосудов оценивали по методу Agatston, и при выявлении кальциноза его степень классифицировали по четырем степеням: 1–10 – минимальный, 11–100 – средний, 101–400 – умеренный, > 401 – выраженный. С учетом рекомендаций АНА (2006 г.) кальциевый индекс в группах оценивали по риску развития фатальных коронарных событий в зависимости от возраста. Пациентами высокого риска считали больных с показателями кальциевого индекса в абсолютных единицах выше 75-й перцентили, соответствующей их возрасту.

МПКТ определяли методом двухэнергетической абсорбциометрии на рентгеновском денситометре «ExcellXR-46» (Norland, США) по минеральной плотности кости (г/см^3) и показателям Т-критерия, представляющего собой количество стандартных отклонений от пика костной массы здоровой популяции в шейке бедра

и поясничном отделе позвоночника (тела позвонков L_1-L_{IV}). Интерпретацию результатов денситометрии по Т-критерию проводили согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2007). Показатели Т-критерия менее $-2,5$ стандартных отклонений расценивались как остеопороз, от $-1,0$ до $-2,5$ – как остеопения, от $+2,5$ до -1 – как нормальные показатели МПКТ.

Уровни маркеров костного метаболизма в плазме крови пациентов исследовались методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов и в соответствии с протоколами производителей. Определяли концентрации следующих аналитов: паратиреоидного гормона – ПТГ (DSL-10-8000 ACTIV 1-PHT, DiagnosticSystemLaboratories, США), кальцитонина (CalcitoninELISA, Biomerica, США), остеокальцина (N-MIDOsteocalcinELISA, IDS, США), костного изофермента щелочной фосфатазы – ВАР (METRA ВАР, Quidelcorp., США), остеопротегерина (OPG, Biomerica, США), остеопонтинина (OPNEnzo, USA), катепсина К (BIOMEDICA, США), инсулина (MonobindInc., США), эстрадиола (Diagnostics Biochem Canadainc.), тестостерона (DiagnosticsBiochemCanadainc.). Регистрацию результатов проводили на планшетном ридере «УНИП-ЛАН» (НПФ «ПИКОН», Россия) с применением фильтров, рекомендованных производителем соответствующего аналитического набора. Концентрацию общего кальция, кальция ионизированного, фосфора и щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли с использованием коммерческого набора (BioSys, Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе KONELAB 320i (ThermoScientific, Финляндия).

Статистический анализ проводился 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 Спирмену. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона – χ^2 . Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным или менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех обследованных пациентов отсутствовали клинические проявления остеопенического синдрома. Однако по результатам денситометрии

с определением значения Т-критерия для бедренной кости только 22 пациента (19,6 %) имели нормальные показатели МПКТ, а у большинства больных – 90 (80,4 %), выявлялся остеопенический синдром: у 34 (30,4 %) пациентов определялись признаки остеопороза и у 56 (50 %) – остеопении (табл. 1). Поскольку более выраженные изменения показателей потери костной массы касались проксимального отдела бедренной кости, формирование групп основывалось на показателях Т-критерия шейки бедра согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2007 г.).

Проанализированы уровни основных показателей костного метаболизма в зависимости от наличия остеопенического синдрома по показателям Т-критерия шейки бедренной кости (табл. 2).

У пациентов с рентгенологически установленным остеопеническим синдромом выявлено значимое снижение уровня катепсина К и повышение остеокальцина, а также повышение

уровня остеопротегерина, не достигшее статистической достоверности.

При оценке тяжести поражения коронарного русла по данным коронарографии отмечено, что у пациентов с ОПС значимо чаще выявляется многосудистое и более тяжелое поражение КА по сравнению с пациентами с нормальной МПКТ (табл. 3).

Анализ уровней маркеров костного обмена в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале Syntax показал более низкие уровни катепсина К у пациентов с тяжелым атеросклеротическим поражением (табл. 4).

Однако уровни остальных маркеров костной резорбции и формирования кости и гормонов-регуляторов минерального обмена, плазменные концентрации кальция и фосфора не различались в группах пациентов с умеренным и крайне тяжелым коронарным атеросклерозом.

Предположено, что наличие остеопенического синдрома и показатели метаболизма кост-

Таблица 1

Показатели минеральной плотности костной ткани по данным денситометрии у пациентов двух групп

Показатель	Группа с ОПС, n = 90	Группа с нормальной МПКТ, n = 22	p
Шейка бедренной кости			
Т-критерий	-2,07 (-3,0; -1,86)	-0,66 (-1,16; -0,33)	<0,0001
Плотность кости, г/см ³	922,1 (797,7; 976,3)	1106 (1042; 1183)	<0,001
Тела L _{I-IV} :			
Т-критерий	-1,08 (-1,53; -0,7)	0,09 (-0,45; 0,42)	<0,0001
Плотность кости, г/см ³	1099 (996,3; 1171)	1329 (1153; 1372)	<0,001

Таблица 2

Основные показатели метаболизма костной ткани у пациентов в зависимости от минеральной плотности бедренной кости (Ме (25;75))

Показатель	Группа с ОПС, n = 90	Группа с нормальной МПКТ, n = 22	p
Катепсин К, пмоль/л	15,89 (0,01; 19,69)	29,1 (6,77; 42,46)	0,02
ВАР, Е/л	20,96 (14,30; 28,80)	13,40 (10,00; 23,10)	>0,05
Инсулин, нг/мл	4,41 (2,45; 10,32)	2,48 (0,25; 4,24)	>0,05
Эстрадиол, пг/мл	62,83 (45,75; 91,34)	58,53 (44,47; 67,62)	>0,05
Тестостерон, нг/мл	4,09 (3,45; 4,80)	5,20 (3,68; 5,56)	>0,05
Остеокальцин, нг/мл	26,89 (15,83; 30,13)	16,5 (8,03; 18,14)	0,022
Остеопонтин, нг/мл	6,71 (6,01; 7,34)	7,05 (5,89; 11,36)	>0,05
Остеопротегерин, пг/мл	139,24 (59,60; 268,20)	125,77 (39,80; 202,25)	>0,05
Кальцитонин, пг/мл	7,54 (6,97; 8,64)	8,55 (7,41; 9,68)	>0,05
ПТГ, пг/мл	37,68 (16,86; 49,50)	36,7 (14,21; 46,55)	>0,05
Са, ммоль/л	2,43 (2,20; 2,57)	2,50 (2,22; 2,58)	>0,05
Р, ммоль/л	0,91 (0,78; 1,01)	0,81 (0,71; 1,04)	>0,05
ЩФ, Е/л	121,4 (39,5; 202,5)	111,8 (47,0; 177,6)	>0,05
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,38 (0,36; 0,39)	0,36 (0,32; 0,40)	>0,05

Таблица 3

Сравнительный анализ тяжести поражения коронарных артерий в зависимости от наличия остеопенического синдрома

Поражение КА	Группа ОПС, n = 90	Группа с нормальной МПКТ, n = 22	p
Однососудистое	13 (14,4)	11 (50)	0,023
Двухсосудистое	23 (25,5)	6 (27,3)	>0,05
Трехсосудистое	54 (60,1)	5 (22,7)	0,041
Шкала Syntax			
Умеренное поражение	35 (38,9)	15 (68,1)	>0,05
Тяжелое поражение	32 (35,5)	2 (9,0)	0,069
Крайне тяжелое поражение	23 (25,6)	5 (22,9)	>0,05

Таблица 4

Показатели метаболизма костной ткани в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза, оцененного по шкале Syntax (Me(25;75))

Показатель	0–22 балла, n = 61	23–32 балла, n = 30	≥33 баллов, n = 21	P ₁₋₂
	1	2	3	
Катепсин К, пмоль/л	18,45 (14,30; 28,75)	9,86 (0,01; 29,28)	9,92 (0,01; 23,66)	0,023
ВАР, Е/л	21,01 (13,58; 27,71)	20,59 (11,58; 27,10)	18,59 (13,40; 29,73)	0,05
Инсулин, нг/мл	3,94 (1,58; 11,33)	4,98 (2,27; 8,68)	3,38 (0,88; 9,15)	0,05
Эстрадиол, пг/мл	43,8 (16,5; 46,9)	42,6 (18,3; 47,1)	38,6 (16,2; 41,1)	0,05
Тестостерон, нг/мл	5,6 (3,4; 6,2)	4,8 (3,1; 5,8)	5,9 (2,9; 7,1)	0,05
Остеокальцин, нг/мл	17,86 (13,74; 22,54)	13,57 (8,24; 18,70)	15,21 (8,25; 20,97)	0,05
Остеопонтин, нг/мл	6,82 (6,26; 7,73)	6,78 (6,04; 7,70)	6,04 (5,54; 6,91)	0,05
Остеопротегерин, пг/мл	195,20 (59,65; 298,40)	128,20 (67,35; 246,05)	187,65 (51,50; 253,05)	0,05
Кальцитонин, пг/мл	7,73 (6,89; 8,56)	7,23 (7,01; 10,97)	8,16 (7,19; 9,43)	0,05
ПТГ, пг/мл	35,5 (21,38; 44,65)	36,20 (12,94; 46,05)	42,75 (14,21; 48,90)	0,05
Са, ммоль/л	2,49 (2,20; 2,59)	2,39 (2,21; 2,60)	2,55 (2,24; 2,67)	0,05
Р, ммоль/л	0,91 (0,80; 1,03)	0,86 (0,71; 1,00)	0,89 (0,78; 1,01)	0,05
ЩФ, Е/л	60,00 (42,50; 71,50)	54,50 (38,50; 66,00)	59,50 (44,00; 71,00)	0,05
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,38 (0,32; 0,39)	0,37 (0,34; 0,40)	0,38 (0,37; 0,40)	0,05

Таблица 5

Оценка кальциевого индекса коронарных артерий по данным мультиспиральной компьютерной томографии в зависимости от минеральной плотности костной ткани

Показатель	Группа с ОПС, n = 90	Группа с нормальной МПКТ, n = 22	p
Шкала Agatston:			
нет – минимальный	6 (6,7)	6 (27,2)	0,016
умеренный-средний	28 (31,1)	8 (36,4)	0,824
выраженный	56 (62,2)	8 (36,4)	0,051
высокий риск развития фатальных событий	67 (74,4)	8 (36,4)	0,002
Риск развития фатальных событий:			
1-я	11 (20,75)	10 (47,62)	0,047
2-я	8 (15,09)	3 (14,29)	>0,05
3-я	19 (35,85)	4 (19,05)	>0,05
4-я (высокий риск)	15 (28,3)	4 (19,05)	>0,05

Показатели метаболизма костной ткани в зависимости от кальциевого индекса коронарных артерий по шкале Agatston по данным мультиспиральной компьютерной томографии

Показатель	Нет/минимальный, <i>n</i> = 12	Умеренный/средний, <i>n</i> = 36	Выраженный, <i>n</i> = 64	<i>p</i> ₁₋₃
	1	2	3	
Катепсин К, пмоль/л	27,08 (7,83; 29,03)	27,2 (6,98; 19,54)	14,83 (1,57; 27,89)	0,02
ВАР, Е/л	16,89 (14,30; 33,37)	23,18 (17,24; 27,10)	23,79 (14,90; 29,52)	0,07
Инсулин, нг/мл	5,65 (2,4; 6,1)	5,28 (2,3; 5,9)	6,7 (2,6; 6,2)	>0,05
Эстрадиол, пг/мл	56,69 (44,49; 77,74)	43,21 (0,09; 41,76)	42,14 (15,10; 41,03)	>0,05
Тестостерон, нг/мл	5,34 (3,79; 5,72)	4,69 (3,45; 6,98)	5,6 (3,76; 6,36)	>0,05
Остеокальцин, нг/мл	16,07 (15,70; 17,33)	21,6 (16,14; 38,15)	23,18 (12,52; 24,84)	>0,05
Остеопонтин, нг/мл	6,35 (6,20; 7,55)	7,33 (6,83; 12,33)	7,02 (6,07; 7,87)	>0,05
Остеопротегерин, пг/мл	109,6 (41,86; 230,60)	156,56 (50,32; 396,0)	159,1 (106,14; 408,50)	0,03
Кальцитонин, пг/мл	10,54 (7,16; 26,08)	10,55 (6,90; 13,01)	11,6 (7,77; 16,43)	>0,05
ПТГ, пг/мл	29,34 (19,79; 43,40)	37,73 (21,99; 54,30)	40,16 (44,36; 56,78)	0,049
Са, ммоль/л	2,43 (2,26; 2,59)	2,29 (2,19; 2,40)	2,28 (2,08; 2,38)	>0,05
Р, ммоль/л	0,94 (0,77; 1,06)	0,9 (1,00; 1,34)	0,97 (0,81; 1,04)	>0,05
ЩФ, Е/л	82,1 (71,00; 265,00)	139,26 (61,00; 208,00)	146,21 (60,00; 213,50)	0,047
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,39 (0,37; 0,43)	0,37 (0,36; 0,43)	0,37 (0,36; 0,97)	>0,05

ной ткани в большей степени связаны с наличием кальцификации коронарных артерий, чем с выраженностью коронарного атеросклероза.

Действительно, проведенная оценка кальциевого индекса с учетом степени кальциноза по шкале Agatston (табл. 5) показала, что в группе с остеопеническим синдромом значимо чаще выявлялся кальциноз КА различной степени выраженности и, соответственно, реже встречалось полное отсутствие кальциноза КА по сравнению с пациентами, имеющими нормальную МПКТ. Так, из 90 пациентов с ОПС выраженный кальциноз коронарных артерий выявлен у 58 (64,4 %), а из 22 пациентов с нормальной МПКТ – лишь у 8 (31,2 %) ($p = 0,010$).

Высокий риск фатальных коронарных событий достоверно не был связан с наличием ОПС, однако низкий риск значимо чаще регистрировался в группе без ОПС (см. табл. 5).

Уровни некоторых показателей костного метаболизма находились в зависимости от степени кальциноза коронарных артерий. Так, выраженный кальциноз КА значимо ассоциировался с более низкими уровнями катепсина К, остеопротегерина и повышением щелочной фосфатазы и паратгормона (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие взаимосвязи между ИБС и остеопеническим синдромом в настоящее время считается очевидным. Клинические исследования показали, что стенотическое поражение коронар-

ных артерий более распространено у женщин с низкой плотностью костной ткани [10]. В ряде работ продемонстрировано одновременное снижение плотности костной ткани и кальцификации артерий, экспериментально доказана повышенная восприимчивость к развитию атеросклеротического процесса, связанная с пониженной минерализацией костей [5, 7, 9]. Снижение минеральной плотности костной ткани может рассматриваться как независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, поскольку связано с наличием коронарного атеросклероза и кальциноза независимо от гендерной принадлежности пациентов [2, 10, 11]. Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные о наличии остеопении и остеопороза у подавляющего большинства пациентов-мужчин с ИБС согласуются с данными литературы.

Развитие ОПС сопровождается биохимическими признаками нарушения процессов формирования и резорбции кости, что нашло отражение в снижении уровня катепсина К и повышении остеокальцина у пациентов с остеопеническим синдромом в проведенном исследовании. Известно, что катепсин К не влияет на процесс образования кальциевых депозитов, но оказывает значительное влияние на процессы ремоделирования минерализованных тканей. Местное ингибирование катепсина К в начальных стадиях процесса минерализации замедляет этот процесс, в то время как блокирование общего катепсина К может повышать минерализацию

[12]. Отсутствие изменений уровня других маркеров, по-видимому, связано с доклинической стадией ОПС у всех включенных пациентов.

Показано, что снижение МПКТ коррелирует с тяжестью поражения коронарного русла и особенно с кальцификацией коронарных артерий у мужчин со стабильной ИБС, а отсутствие остеопении и остеопороза у этой категории пациентов достоверно свидетельствует о низком риске фатальных коронарных событий. Полученные в настоящей работе результаты подтверждаются многочисленными данными исследований, также продемонстрировавшими связь снижения МПКТ с коронарным кальцинозом и риском фатальных осложнений [1, 2]. Из исследованных маркеров кальцификации наиболее связанным со снижением МПКТ показал себя остеокальцин, концентрации которого в группе с ОПС были значимо выше по сравнению с пациентами с нормальной МПКТ. Кроме того, выявлена не достигшая статистической значимости тенденция к повышению остеокальцина при выраженном коронарном кальцинозе.

Следовательно, нарастание частоты остеопороза, эктопической кальцификации и атеросклеротических изменений у одних и тех же пациентов нельзя объяснить только неспецифическими возрастными изменениями. Наличие общей патогенетической основы этих заболеваний в настоящее время находит экспериментальное и клиническое подтверждение. Установлено, что костная и сосудистая ткань имеют общие морфологические и молекулярные свойства. Сосудистый кальцификат состоит из тех же компонентов, что и костная ткань, — солей кальция, фосфатов, остеопонтинина, коллагена I типа, матриксного Gla-белка, остеоонектина, остеокальцина и др. [13]. Патогенетические механизмы развития атеросклероза и остеопороза имеют общую основу — они связаны с вовлечением моноцитов, дифференцирующихся при атеросклерозе в интиме сосудов в «пенистые клетки», а при остеопорозе — в остеокласты. Кроме того, в атеросклеротических бляшках найдены клетки-предшественники остеобластов, которые могут синтезировать костные минеральные компоненты [13]. С другой стороны, известно, что окисленные липопротеины низкой плотности, с одной стороны, способны стимулировать остеобласты, с другой — могут стимулировать опосредованную остеокластами резорбцию костной ткани и развитие остеопороза [14]. Таким образом, развитие атеросклероза тесно связано с кальцификацией интимы сосудов и особенно фиброзных бляшек, являясь комплексным и многофакторным процессом, в котором играют важную роль марке-

ры формирования и резорбции костной ткани [13–15]. Однако следует признать, что тонкие механизмы реципрокной регуляции атеросклеротического процесса, кальцификации артерий и костного остеогенеза по-прежнему остаются неизвестными [16].

В настоящем исследовании при более тяжелом атеросклеротическом поражении коронарного русла выявлен значимо более низкий уровень катепсина К. Однако, является ли его снижение маркером тяжести поражения КА, связанным с наличием ОПС, или катепсин К служит самостоятельным фактором, вовлеченным в патологический процесс, покажут будущие исследования. Катепсин К является основным протеолитическим ферментом остеокластов и наиболее специфичным маркером резорбтивной активности. Изучению роли протеолитических ферментов (металлопротеиназ и катепсинов) в патогенезе как атеросклеротического процесса, так и поражения костной ткани в настоящее время уделяется пристальное внимание. Вместе с тем сопряженность этих процессов остается недостаточно изученной. В процессе атерогенеза выделяемые макрофагами протеиназы, такие как катепсины и металлопротеиназы (ММР2 и ММР9), стимулируют выход пептидов, которые могут запускать остеогенную дифференцировку миофибробластов или гладкомышечных клеток [17]. На сегодняшний день известно, что пенистые клетки повреждают атеросклеротическую бляшку при участии катепсина К. Таким образом, макрофаги реализуют важный механизм, ведущий к ремоделированию стенки сосуда и повреждению атеросклеротической бляшки именно через активность этого протеолитического фермента [18]. Вместе с тем отсутствие явной зависимости между показателями метаболизма костной ткани и тяжестью коронарного атеросклероза заставляет искать другие, более тонкие механизмы, объединяющие эти патологические процессы. Одним из таких возможных механизмов может являться активация субклинического воспаления. Имеются работы, объясняющие развитие остеопороза, атеросклероза и кальцификации элементов сердечно-сосудистой системы тканеспецифичным ответом на хроническое воспаление [9, 7]. Таким образом, в настоящее время вырабатывается новый взгляд на связь этих патологий, основанный на взаимосвязанных воспалительных механизмах атерогенеза, эктопической кальцификации и остеопороза.

Предположение о том, что биохимические маркеры метаболизма костной ткани в большей степени связаны не с коронарным атеросклерозом, а кальцинозом коронарных артерий, под-

твердилось в проведенном нами исследовании. Так, выраженный коронарный кальциноз оказался связанным не только с низким уровнем катепсина К, но и со снижением уровня остеопротегерина и повышением остеокальцина, щелочной фосфатазы и паратгормона, что отражает наличие дисбаланса процессов костной резорбции и формирования кости. Общая щелочная фосфатаза относится к биохимическим маркерам образования костной ткани, ее активация у пациентов пожилого и среднего возраста может отражать нарушение процессов минерализации, но является менее специфичной, чем ВАР. Остеопротегерин – известный остеокласт-ингибирующий фактор, который является ключевым звеном снижения дифференциации и активации остеокластов и имеет большое значение для процесса резорбции костной ткани. ПТГ активирует остеокласты, т.е. костную резорбцию, приводя к повышению поступления в кровь кальция и фосфора. Имеются данные о связи остеопротегерина с пониженной минерализацией костной ткани и кальцификацией атеросклеротических бляшек [19]. Выявленный дисбаланс системы регуляции остеокластогенеза, отражающийся в снижении уровня остеопротегерина и повышении уровня паратгормона, может лежать в основе не только нарушения костного метаболизма и ремоделирования кости, но и сосудистой кальцификации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные настоящего исследования свидетельствуют о достоверной связи остеопенического синдрома с выраженностью коронарного атеросклероза и кальциноза у мужчин со стабильной ИБС. Однако исследуемые биохимические маркеры метаболизма костной ткани в большей степени связаны не с развитием коронарного атеросклероза, а с кальцификацией уже имеющих сосудистых поражений. Наиболее значимыми маркерами из всех изученных оказались катепсин К, уровень которого достоверно снижается во всех случаях (у пациентов с ОПС, тяжелым атеросклерозом и тяжелым кальцинозом КА), и остеокальцин, повышенные значения которого ассоциировались со снижением минеральной плотности костной ткани. Полученные результаты свидетельствуют об общности патофизиологических механизмов резорбции костной ткани и сосудистого кальциноза, требующих дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Оганов Р.Г.** Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Качество жизни. М.: Медицина, 2003. С. 2–5.
2. **Шишкова В.Н.** Клиническая взаимосвязь остеопороза и атеросклероза // Фарматека. 2012. С. 17–21.
3. **Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A. et al.** Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* 2005. Vol. 96, N 8. P. 1059–1063.
4. **Fujita T.** Osteoporosis: past, present and future // *Osteoporosis Int.* 1997. Vol. 7, N 3. P. 6–9.
5. **Tanko L.B.** Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women // *J. Bone. Miner. Res.* 2005. Vol. 20, N 11. P. 1912–1920.
6. **Banks L.M., Lees B., MacSweeney J.E., Stevenson J.C.** Effect of degenerative spinal and aortic calcification on bone density measurements in post-menopausal women: links between osteoporosis and cardiovascular disease? // *Eur. J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 24. P. 813–817.
7. **Hjortnaes J., Butcher J., Figueiredo J.L., Riccio M. et al.** Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodelling: a role for inflammation // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. P. 1975–1984.
8. **Dhore C.R., Cleujens J.P.M., Lutgens E.** Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001. Vol. 21. P. 1998–2003.
9. **Demer L.L., Tintut Y.** Mechanisms linking osteoporosis with cardiovascular calcification // *Curr. Osteoporos. Rep.* 2009. Vol. 7. P. 42–46.
10. **Farhat G.N., Strotmeyer E.S., Newman A.B., Sutton-Tyrrell K. et al.** Volumetric and areal bone mineral density measures are associated with cardiovascular disease in older men and women: the Health, Aging, and Body Composition Study // *Calcif. Tissue Int.* 2006. Vol. 79. P. 102–111.
11. **Tekin G.O., Kekilli E., Yagmur J., Uckan A. et al.** Evaluation of cardiovascular risk factors and bone mineral density in post menopausal women undergoing coronary angiography // *Int. J. Cardiol.* 2008. Vol. 131. P. 66–69.
12. **Boskey A.L., Gelb D.E., Pourmand E., Kudrashov V. et al.** Ablation of cathepsin K activity in the young mouse causes hypermineralization of long bone and growth plates // *Calcif. Tissue Int.* 2009. Vol. 84. P. 229–239.
13. **Doherty T.M., Fitzpatrick L.A., Inoue F.** Molecular, endocrine and genetic mechanisms of arterial calcification // *Endocr. Rev.* 2004. Vol. 24. P. 1161–1170.
14. **Tintut Y., Morony S., Demer L.L.** Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells *ex vivo* // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. P. 6–10.
15. **Vattikuti R., Towler D.A.** Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 286. P. 686–696.
16. **Sophie E.P., Aikawa E.** Molecular Imaging insights into EeInflammatory tases of arterial and aortic valve

- calcification // *Circ. Res.* 2011. Vol. 108. P. 1381–1391.
17. **Simionescu A., Simionescu D.T., Vyavahare N.R.** Osteogenic responses in fibroblasts activated by elastin degradation products and transforming growth factor-beta1: role of myofibroblasts in vascular calcification // *Am. J. Pathol.* 2007. Vol. 171. P. 116–123.
18. **Barascuk N., Skjot-Arkil H., Register T.C.** Hsuea-march artncil macrophage foam cells degrade atherosclerotic plaques through cathepsin K mediated processes // *Cardiovascular. Disorders.* 2010. Vol. 10. P. 19–24.
19. **Frost M.L., Grella R., Millasseau S.C., Jiang B.Y. et al.** Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening // *Calcif. Tissue Int.* 2008. Vol. 83. P. 112–120.

THE RELATIONSHIP OF BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE METABOLISM, OSTEOPENIC SYNDROME AND CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN MEN WITH STABLE CORONARY HEART DISEASE

O.L. Barbarash¹, N.B. Lebedeva², A.N. Kokov¹, A.A. Novitskaya¹, O.N. Khryachkova¹, A.V. Voronina², T.A. Raskina², I.A. Shubanova³

¹*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease
650002, Kemerovo, Sosnovy Blvd., 6*

²*Kemerovo State Medical Academy of Minzdrav of Russia
650039, Kemerovo, Voroshilov str., 22A*

³*Regional Clinical Hospital for War Veterans
650000, Kemerovo, 50 Years of October, 10*

Aim: To assess the levels of bone metabolism markers in patients with stable coronary artery disease according to the severity of osteoporosis, coronary atherosclerosis and coronary artery calcification. **Material and Methods:** 112 males with angiographically verified stable coronary artery disease with an average age of 59.8 (55; 70) years were included in the study. All the patients underwent coronary angiography, multislice computed tomography (MSCT) and densitometry. The levels of mineral metabolism markers were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The allocation of comparison groups was based on the severity of coronary atherosclerosis (the Syntax Score), the degree of coronary artery calcification (the Agatston score), the presence and absence of osteopenic syndrome defined by the femoral neck T-score in accordance with the guidelines of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD, 2007). **Results:** Osteopenic syndrome has been reported in 90 (80.4 %) patients: 34 (30.4 %) patients with signs of osteoporosis, and 56 (50 %) with osteopenia. A significant decrease in cathepsin K and an increase in osteocalcin have been found in the group with radiographically verified osteopenic syndrome compared to the group with normal bone mineral density (BMD). The assessment of coronary artery disease severity reported that multivessel coronary artery disease and severe lesions were more commonly found in patients with osteopenic syndrome. Moreover, this group of patients had more pronounced calcification compared with patients with normal BMD. Patients with severe coronary atherosclerosis had the lowest cathepsin K levels. Severe coronary artery calcification was significantly associated with lower levels of cathepsin K and osteoprotegerin, elevated alkaline phosphatase and parathyroid hormone levels. **Conclusion:** A significant association between osteopenic syndrome and severe coronary atherosclerosis and calcification has been found in males with stable coronary artery disease. Biochemical markers of bone metabolism were more likely associated with the calcification of the existing vascular lesions than with the development of coronary atherosclerosis. The findings of the study suggest that the most significant markers are cathepsin K which significantly reduced in all cases, i. e. in patients with osteopenic syndrome, severe atherosclerosis and severe coronary calcification, and osteocalcin which elevated levels are associated with decreased BMD.

Keywords: coronary atherosclerosis, calcification, osteopenic syndrome, cathepsin K, osteocalcin.

Статья поступила 1 апреля 2015 г.