

Кальцифікація судин, атеросклероз і остеопороз: чи є взаємозв'язок?



О. І. Нішкумай

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Хвороби системи кровообігу та остеопороз посідають перше місце в структурі смертності населення України. Є гіпотези, що кальцифікація судин — чинник ризику розвитку серцево-судинних катастроф — збільшується завдяки виходу кальцію з депо — кісткової тканини та його накопиченню в судинах, але механізми цього процесу не з'ясовано. За даними багатьох досліджень, ризик остеопоротичних переломів вищий у пацієнтів з ехогенними бляшками в сонній артерії порівняно з пацієнтами з інтактними судинами. На сьогодні вирізняють два види кальцифікації судин — інтими (фокальна, як кальцифікація атеросклеротичної бляшки) і медії (як частина розвитку артеріосклерозу, що пов'язано, наприклад, із вторинним гіперпаратиреозом при хронічній хворобі нирок). Залишається не з'ясованим, який тип кальцифікації прискорює зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Також перед лікарями стоїть проблема вибору препаратів, які б впливали на обидва патогенетичні механізми, значно покращуючи результати лікування. Невирішеними залишаються питання про наявність зв'язку між розвитком атеросклерозу, атерокальцинозу та остеопорозу в чоловіків. У сучасній медичній літературі недостатньо інформації про структурно-функціональний стан кісткової тканини в пацієнтів зі стенозуювальним атеросклерозом коронарних судин, що вже перенесли серцево-судинні катастрофи (інфаркти, інсульти), а також вірогідність розвитку в них переломів кісток за калькулятором FRAX. Усі ці питання потребують подальшого вивчення.

Ключові слова: остеопороз, атеросклероз, кальцифікація, артеріосклероз.

Хвороби системи кровообігу посідають перше місце в структурі смертності населення України (62,5%) і представлені в основному ішемічною хворобою серця (ІХС) і цереброваскулярними захворюваннями (ЦВЗ), які в більшості випадків зумовлені атеросклеротичним ураженням кровоносних судин. Економічні збитки внаслідок тимчасової непрацездатності та передчасної смерті від ІХС, ЦВЗ, артеріальної гіпертензії щорічно перевищують 2 млрд гривень. Крім того, значні економічні втрати для держави пов'язані з лікуванням та реабілітацією визначеної категорії хворих [12]. З періодом розвитку атеросклеротичного ураження судин з віком збігається процес зниження мінеральної щільності кісткової тканини

(МЩКТ), який призводить до остеопорозу (ОП) — найпоширенішого метаболічного захворювання скелета, що характеризується зменшенням кісткової маси, порушенням мікроархітектоники кістки з наступним підвищенням її крихкості й збільшенням ризику переломів [8]. Висока поширеність ОП й пов'язаність із ним переломів кісток скелета в популяції (насамперед у жінок) робить цю проблему однією з найважливіших у сучасній медицині [10].

Зі збільшенням кількості чинників ризику та тривалості їх впливу на організм, особливо жінок у постменопаузальний період, збільшується вірогідність виникнення фатальних катастроф (інсульт, інфаркт міокарда (ІМ), переломи проксимального відділу стегнової кістки, тіл хребців) [57]. Тому важливе проведення первинної профілактики з метою запобігання ускладненням. Для надання прогностичної інформації про ймовірність переломів у майбутньому, а також для отримання вихідних даних для подальшого моніторингу стану хворого, який одержував або не одержував лікування,

Стаття надійшла до редакції 22 лютого 2016 р.

Нішкумай Ольга Іванівна, д. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 2
E-mail: nishkumay@ukr.net

© О. І. Нішкумай, 2016

у пацієнтів визначають МЩКТ — масу кісткової тканини по відношенню до одиниці її об'єму (об'ємна щільність). Ці показники можна визначити *in vivo* за допомогою денситометричного методу [9]. Найпоширеніша рентгенабсорбціометрія кісток (зокрема двоенергетична рентгеновська абсорбціометрія — DXA — Dual-energy X-ray Absorbtiometry), тому що рівень абсорбції рентгеновських променів кістковою тканиною — високочутливий показник її мінеральної щільності. До інших методів належать кількісна ультразвукова та кількісна комп'ютерна томографія, периферична DXA, радіографічна абсорбціометрія та інші радіографічні методи, проте найпоширенішою залишається двоенергетична рентгеновська абсорбціометрія, яку визначено як золотий стандарт у діагностиці ОП. Слід зазначити, що клінічне значення ОП полягає в зростанні кількості переломів та захворюваності й смертності відповідно. Саме тому основну увагу зосереджують на виявленні хворих з високим ризиком виникнення переломів, а не пацієнтів з ОП, який розраховують за допомогою методики FRAX (fracture risk assessment tool) — оцінка десятирічного ризику переломів стегнової кістки та інших великих остеопоротичних переломів (променева, плечова кістки, переломи тіл хребців і стегнової кістки), розробленої на основі показників віку, індексу маси тіла і клінічних чинників ризику переломів з використанням показника МЩКТ шийки стегнової кістки або без нього в чоловіків і жінок віком понад 40 років [53].

Важливо зазначити, що з метою первинної профілактики також розраховують ризик фатальних серцево-судинних подій, застосовуючи програму SCORE [50]. У номограмах указано (як і при оцінці ризику переломів) на десятирічний період ризику летального або нелетального значного серцево-судинного інциденту (ІМ або інсульт) залежно від віку, статі, артеріального тиску (АТ), куріння, наявності цукрового діабету для 14 епідеміологічних субрегіонів ВООЗ [12]. Але якщо в пацієнта вже виник інсульт або ІМ, згідно із сучасними рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів та Української асоціації кардіологів, такий хворий потрапляє до когорти пацієнтів «із дуже високим ризиком».

Отже, оцінка ступеня ризику розвитку серцево-судинних захворювань й ОП важлива під час обстеження цієї категорії пацієнтів, тому один із напрямків у сучасній медицині — вивчення патогенетичних механізмів, які зумовлюють паралельний розвиток цих захворювань [37]. За результатами деяких досліджень, смертність унаслідок серцево-судинних захворювань асоціюється зі зниженою МЩКТ та переломами кісток [64].

Існують гіпотези, що кальцифікація судин — чинник ризику розвитку серцево-судинних катастроф — збільшується завдяки виходу кальцію з

депо — кісткової тканини та його накопиченню в судинах, але механізми цього процесу залишаються не з'ясованими [35].

Привертають увагу, по перше, подібність чинників ризику розвитку кардіальної патології та ОП, особливо в жінок у постменопаузальний період [7, 10]. Так, спільними факторами вважають: вік, менопаузу, цукровий діабет, куріння, зловживання алкоголем та кофеїном, спадковість, низький рівень вітаміну D [9].

Відомо, що дефіцит вітаміну D — важливий чинник ризику розвитку не тільки метаболічних захворювань кісткової тканини, а й гіпертонічної хвороби (ГХ), ожиріння, цукрового діабету та метаболічного синдрому, а його додатковий прийом може значно знижувати частоту серцево-судинних подій [27, 45]. В основі цих процесів, можливо, лежить порушення утворення активного метаболіту вітаміну D, адже органами-мішенями при ГХ, цукровому діабеті є нирки, а при їх ураженні зменшується синтез 1α -гідроксилази — ферменту, за допомогою якого 25-гідроксихолекальциферол ($25(\text{OH})\text{D}_3$, кальцидіол) у нирках перетворюється на активну форму вітаміну D_3 — 1,25 дигідроксихолекальциферол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, кальцитріол — D-гормон). Через гіповітаміноз D-гормону розвивається гіпокальціємія, яка, своєю чергою, призводить до розвитку вторинного гіперпаратиреозу, збільшуючи темпи резорбції кісткової тканини, зумовлює виникнення ОП і посилює вихід кальцію з депо, збільшує його абсорбцію в кишечнику та надходження в судини, посилюючи їх атерокальциноз.

Так, у дослідженні, проведеному в 1990 р., було виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем у плазмі $25(\text{OH})\text{D}_3$ і ризиком розвитку ІМ. Цю гіпотезу вивчали протягом 5 років на підставі декількох проспективних когортних досліджень, в яких брали участь пацієнти старшої вікової групи [33]. Зроблено висновок про залежність поширеності ІМ від концентрації вітаміну D в сироватці крові. Але на це впливали також такі чинники ризику, як наявність у пацієнтів атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, інсульту, серцевої недостатності, цукрового діабету. Тому скептики висловили думку, що ефект «панацеї» вітаміну D може бути маркером загального здоров'я, тобто здоровіші люди більше часу проводять на вулиці, рухаються, і в результаті впливу ультрафіолетового випромінювання в них зростає рівень вітаміну D.

У дослідженні M. V. Madhavan та співавторів показано, що, незважаючи на зростання кількості проведених перкутанних втручань (шунтування, стентування коронарних судин), тривалість життя пацієнтів з атерокальцинозом судин не збільшується [49]. Дослідники зробили висновок про вклад порушень кальцієвої регуляції в механізми атерокальцинозу судин. Обмін лужної фосфатази посідає центральне місце в цьому процесі як моле-

кулярний маркер судинної кальцифікації [30, 40]. Продукція матриксу везикул клітин ендотелію, які регулюють мінералізацію в судинній інтимі і медії, стимулюють гладеньком'язові клітини (ГМК) [17]. Інші типи клітин (наприклад, мікросудинні перицити та фібробласти адвенциції) мають можливість генерувати мінералізований матрикс і стимулювати остеобласти до диференціації, у результаті чого також збільшується кальцифікація. Артеріальна кальцифікація може бути в інтимі і медії. Прозапальні медіатори підвищують концентрацію холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) через остеогенну диференціацію ГМК. Кальцифікація медії асоціюється з похилим віком, цукровим діабетом і хронічною хворобою нирок, сприяє артеріальній жорсткості, що збільшує ризик несприятливих серцево-судинних подій [42]. Необхідність розрізняти ці два патологічні процеси показано в дослідженні, в якому вивчали взаємозв'язок жорсткості судин (за даними каротида-феморальної швидкості поширення пульсової хвилі (сfPWV) із площею кальцифікації атеросклеротичних бляшок за допомогою комп'ютерної томографії, МЩКТ за допомогою рентгеноденситометрії у жінок-близнюків у постменопаузальний період [29]. Результат дослідження показав, що показник cfPWV незалежно корелював зі ступенем кальцифікації судин, але не з товщиною комплексу інтима – медія (ТКІМ) або площею некальцифікованих атеросклеротичних бляшок. Загальний вміст кальцію в аорті вимірювали за допомогою комп'ютерної томографії. Цей показник був значно збільшеним у пацієнтів з високою cfPWV. Результати показали відсутність кореляції між підвищенням жорсткості артерій і схильністю до кальцифікації з МЩКТ.

Збільшення кальцифікації бляшок сприяє розриву їх фіброзної покривки з розвитком атеротромбозу, який може маніфестувати крововиливом із подальшим лізісом і розвитком обструктивного гострого коронарного синдрому та раптовою коронарною смертю [42]. Серед генетичних чинників, що сприяють розвитку кальцифікації, можуть бути спадкові зміни алеллю хромосоми 9p21, які порушують фосфатний метаболізм, асоційований з розвитком ІМ [63]. Вважають, що саме внаслідок вторинного гіперпаратиреозу пацієнти з хронічною хворобою нирок мають підвищений ризик захворюваності і смертності від серцево-судинних причин, в основному завдяки атерокальцинозу та прискореному розвитку атеросклерозу. Гіперкальціємія і гіперфосфатемія посилюють артеріальну кальцифікацію. Порушення фосфорно-кальцієвої рівноваги стимулює кісткове хондрогенне перетворення ГМК. Крім того, ренін-ангіотензин-альдостеронова система також залучається до стимуляції кальцифікації медії артерій, а застосування інгібіторів ангіотензинпле-

ретворювального ферменту в доклінічних дослідженнях показало їх позитивний вплив на гальмування цих процесів [19].

У дослідженні В. Kestenbaum та співавторів отримано негативний кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D і ризиком ІМ та загальною смертністю, водночас підвищення рівня паратиреоїдного гормону корелювало із частотою хронічної серцевої недостатності (ХСН) [44]. Результати проведеного у 2010 р. метааналізу 15 досліджень показали, що прийом кальцію без вітаміну D асоційований зі збільшенням ризику ІМ [24].

У пацієнтів із ГХ та ІХС остеопоротичні зміни виявляють частіше, ніж у пацієнтів із ГХ без ІХС [37]. Спостерігається позитивна кореляція між ступенем ОП й функціональним класом ХСН та негативна кореляція між вираженістю ОП і фракцією викиду [22].

Проведений метааналіз показав, що збільшення ТКІМ – вагомий предиктор ІМ та інсульту [38, 47]. Деякі багатоцентрові дослідження також підтверджують взаємозв'язок між ТКІМ судин та МЩКТ [21]. Однак поки що не з'ясовано, чи може низька МЩКТ бути предиктором більш вираженого атеросклерозу.

Існують гіпотези, що розвиток у жінок у період постменопаузи остеопенічного синдрому зумовлений ХСН [66]. Можливою причиною вимивання кальцію з кісток розглядають не тільки збільшення продукції органічних кислот в умовах тканинної гіпоксії, хронічного метаболічного ацидозу, а й зменшення виділення та нейтралізації кислот унаслідок ураження нирок і травного тракту.

Деякі дослідники спостерігали кореляцію вираженості остеопоротичних змін і дисліпідемії в постменопаузальний період [31, 58]. Рівень ХС ЛПНГ мав негативну кореляцію з МЩКТ на рівні променевої кістки та поперекового відділу хребта. Навпаки, рівень холестерину ліпопротеїнів високої густини позитивно корелював із МЩКТ у тих же ділянках скелета. Отже, теоретично дисліпідемія може впливати на МЩКТ і бути чинником, який поєднує атеросклероз та ОП. Такий причинно-наслідковий зв'язок може реалізуватися завдяки здатності окиснених ЛПНГ пригнічувати диференціацію остеобластів – МС3Т3-E1 преостеобластів [48, 56]. Також існує гіпотеза про участь у цій варіації гена ферменту пароксонази І [39]. Результати проведеного нами експериментального дослідження показали, що у щурів, які тривалий час отримували гіперхолестеринову дієту, розвивалися порушення третьої фази мінералізації органічного матриксу – росту кристалів та порушення другої фази мінералізації – утворення ядер кристалізації, що супроводжувалося зниженням механічної пружності довгих кісток і підвищенням їх крихкості за даними збільшення модуля пружності, межі пружності при зниженні

показників питомої стріли прогину, а також мінімальної роботи руйнування кісток [5].

Як показали Y. Z. Vagger та співавтори, демінералізація стегнової кістки вірогідно асоціюється з ризиком серцево-судинних подій [20]. За даними лонгітудинального популяційного дослідження, ризик неverteброгенних переломів був вищим у пацієток із ехогенними бляшками в сонних артеріях порівняно з пацієнтами з інтактними судинами [41].

Деякі дослідники відзначають, що МЩКТ діафіза променевої кістки не корелює з ТКІМ сонної артерії, пояснюючи це тим, що до естрогенного дефіциту більш чутлива трабекулярна кісткова тканина, ніж кортикальна. Значну асоціацію між ТКІМ та МЩКТ у жінок із тривалістю постменопаузи 10 років і більше виявили тільки в осіб, які не мали гіпертензії. Водночас існують дослідження, в яких отримано протилежні результати [25].

Асоціація атеросклерозу й ОП у жінок у період постменопаузи може бути пов'язана з естрогенним дефіцитом та впливом цитокінів [46], зокрема інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-6), фактором некрозу пухлин α та остеопротегерином (ОПГ). Відомо, що ІЛ-6 стимулює остеокластогенез, що призводить до втрати кісткової маси [3]. Такі матриксні білки, як колаген І типу, протеоглікан, остеопонтин, остеонектин, ОПГ, містяться як у кістках, так і в матриксі *tunica media* судинної стінки і відіграють важливу роль у формуванні кісток та розвитку атеросклерозу [26]. ОПГ секретується ендотеліальними та гладеньком'язовими клітинами судин, і його дефіцит призводить до ОП й кальцифікації аорти та ниркових артерій. В одному з досліджень визначено, що рівень ОПГ залежить від статі (у жінок він вищий) та естрогенної насиченості [59].

Встановлено, що при введенні *in vitro* ОПГ сповільнює апоптоз ендотеліальних клітин, але його роль у розвитку атеросклерозу залишається недостатньо вивченою [36].

Вважають, що протективна роль ОПГ підвищується при захворюваннях, які пов'язані з ОП. У цьому зв'язку зростання рівня ОПГ розцінюють як механізм протекції втрати кісткової маси [60]. Прозапальні цитокіни можуть підвищувати вміст ОПГ [34]. Встановлено підвищення рівня ОПГ у пацієнтів похилого віку, зі збільшеним рівнем мозкового натрійуретичного пептиду та зниженим кліренсом креатиніну й кореляцію його із частотою серцево-судинних подій та смерті [62]. Водночас в експериментальних дослідженнях виявлено асоціацію дефіциту рівня ОПГ зі збільшенням кальцифікації артерій і прогресуванням атеросклерозу [23].

На користь гіпотези про можливий зв'язок кісткового гомеостазу з атеросклерозом і його ускладненнями свідчать поодинокі дослідження, які показали гальмування прогресування стенозу аорти у хворих, котрі отримували препарати (бісфосфонати) з метою підвищення МЩКТ [22, 55].

Отже, на сьогодні вирізняють два види кальцифікації судин — інтими (фокальна, як кальцифікація атеросклеротичної бляшки) і медії (як частина розвитку артеріосклерозу, що пов'язано, наприклад, із вторинним гіперпаратиреозом при хронічній хворобі нирок). Тому залишається не з'ясованим, який тип кальцифікації прискорює зниження МЩКТ. Також перед лікарями стоїть проблема вибору препаратів, які би впливали на обидва патогенетичні механізми, значно покращуючи результати лікування. Не вирішеними залишаються питання про наявність зв'язку між розвитком атеросклерозу, атерокальцинозу та ОП у чоловіків. У сучасній медичній літературі недостатньо інформації про структурно-функціональний стан кісткової тканини у пацієнтів зі стенозуювальним атеросклерозом коронарних судин, що вже перенесли серцево-судинні катастрофи (інфаркти, інсульти), а також вірогідність розвитку в них переломів кісток за калькулятором FRAX. Ці питання потребують подальшого вивчення.

Література

1. Аникин С. Г., Боневоленская Л. И. Остеопороз и кардиоваскулярные заболевания // Научно-практическая ревматология. — 2006. — № 5. — С. 39–45.
2. Байдак М. М. Состояние минеральной плотности костной ткани у женщин репродуктивного возраста при нейрообменном синдроме // Акушерство и гинекология. — 1996. — № 2. — С. 33–36.
3. Бутенко Г. М. Остеопороз и иммунная система // Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Н. А. Коржа, В. В. Поворознюка, Н. В. Дедух, И. А. Зупанца. — Харьков: Золотые страницы, 2002. — С. 55–59.
4. Ильяш М. Г. Сучасний стан та тенденції інвалідності внаслідок серцево-судинних захворювань населення України працездатного віку // Укр. кардіол. журн. — 2006. — Спец. вип. — С. 65–67.
5. Лузин В. И., Иванова Л. Н., Нишкумай О. И., Горошко С. А. Особенности прочности костей у белых крыс старческого возраста, получавших диету с повышенным содержанием холестерина // Проблемы остеологии. — 2003. — Т. 7, № 3–4. — С. 23–25.
6. Лякишев А. А. Кальциноз коронарных артерий, факторы риска ишемической болезни сердца, С-реактивный белок и атеросклеротические сердечно-сосудистые осложнения // Кардиол. — 2005. — № 45. — С. 34–40.
7. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України: Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування / За ред. проф. Мітченко О. І., Лутай М. І. — К., 2011. — С. 12–48.

8. Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика і лічення / Под ред. Н. А. Коржа, В. В. Поворознюка, Н. В. Дедух, І. А. Зупанца. — Харьков: Золотые страницы, 2002. — 648 с.
9. Поворознюк В. В., Григор'єва В. В. Менопауза та остеопороз. — К., 2005. — 356 с.
10. Поворознюк В. В., Григор'єва Н. В. Менопауза і костно-м'язова система. — К.: Еспресс, 2004. — 512 с.
11. Руководство по кардиологии / Под ред. Н. В. Коваленко. — К.: Морион, 2008. — С. 635—706.
12. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В. М. Коваленка, М. І. Лугая. — К.: Морион, 2011. — С. 13—15.
13. Соломенчук Т. М., Скибчик В. А. Атерогенна дисліпідемія чи ксенобіотики: що насамперед визначає кардіоваскулярний ризик в осіб віком до 50 років? // Укр. мед. часопис. — 2006. — № 3. — С. 84—89.
14. Сорока Н. Ф., Зібалова Т. С. Роль активації цитокінів в розвитку і прогресивуванні хронічної серцевої недостаточності // Медицине новости. — 2003. — № 1. — С. 12—15.
15. Ярема Н. І. Вплив лінопрілу на мінеральну щільність кісток і вегетативну регуляцію у жінок з есенціальною гіпертензією у період постменопаузи // Укр. кардіол. журн. — 2006. — № 2. — С. 86—89.
16. Abedin M., Omland T., Ueland T. et al. Relation of osteoprotegerin to coronary calcium and aortic plaque (from the Dallas Heart Study) // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 99. — P. 513—518.
17. Abedin M., Tintut Y., Demer L. L. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 1161—1170.
18. Arko B., Prezelj J., Kocijancic A. et al. Association of the osteoprotegerin gene polymorphism with bone mineral density in postmenopausal women // *Maturitas.* — 2005. — Vol. 51. — P. 270—279.
19. Armstrong Z. B., Boughner D. R., Drangova M., Rogers K. A. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits arterial calcification in a preclinical model // *Cardiovasc. Res.* — 2011. — Vol. 90. — P. 165—170.
20. Bagger Y. Z., Rasmussen H. B., Alexandersen P. et al. Link between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se? // *Osteoporosis Int.* — 2007. — Vol. 18. — P. 505—512.
21. Bagger Y. Z., Tanko L. B. Radiographic measure of aorta calcification is a sitespecific predictor of bone loss and fracture risk at the hip // *J. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 259. — P. 598—605.
22. Baldini V., Mastropasqua M., Francucci C. M., D'Erasmo E. Cardiovascular disease and osteoporosis // *J. Endocrinol. Invest.* — 2005. — Vol. 28, suppl. 10. — P. 69—72.
23. Bennett B. J., Scatena M., Kirk E. A. et al. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE^{-/-} mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — Vol. 26. — P. 2117—2124.
24. Bolland M. J., Avenell A., Baron J. A. et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis // *BMJ.* — 2010. — Vol. 341. — P. 3691.
25. Brownbill R. A., Illich J. Z. Lipid profile and bone paradox: higher serum lipids are associated with higher bone mineral density in postmenopausal women // *J. Womens Health.* — 2006. — Vol. 15. — P. 261—270.
26. Bucay N., Sarosi I., Dunstan C. R. et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification // *Genes Dev.* — 1998. — Vol. 12. — P. 1260—1268.
27. Camargo C. A. Vitamin D and Cardiovascular Disease // *JACC.* — 2011. — Vol. 58, N 14. — P. 1442—1444.
28. Carbone L. D., Cross J. D., Raza S. H. et al. Fracture Risk in Men With Congestive Heart Failure // *JACC.* — 2008. — Vol. 52, N 2. — P. 135—138.
29. Cecelja M., Jiang B., Bevan L. et al. Arterial Stiffening Relates to Arterial Calcification But Not to Noncalcified Atheroma in Women // *JACC.* — 2011. — Vol. 57, N 13. — P. 1480—1485.
30. Demer L. L., Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117. — P. 2938—2948.
31. Dupuy A. M., Carriere L., Scali J. et al. Lipid levels and cardiovascular risk in elderly women: a general population study of the effects of hormonal treatment and lipid-lowering agents // *Climacteric.* — 2008. — Vol. 11. — P. 74—83.
32. Dweck M. R., Boon N. A., Newby D. E. Calcific Aortic Stenosis A Disease of the Valve and the Myocardium // *JACC.* — 2012. — Vol. 60. — P. 1854—1860.
33. Grandi N. C., Breitling L. P., Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies // *Prev. Med.* — 2010. — Vol. 51. — P. 228—233.
34. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies // *QJM.* — 2005. — Vol. 98, N 7. — P. 467—484.
35. Hofbauer L. C., Brueck C. C., Shanahan C. M. et al. Vascular calcification and osteoporosis — from clinical observation towards molecular understanding // *Osteoporosis Int.* — 2007. — Vol. 18. — P. 251—259.
36. Hofbauer L. C., Schoppet M. Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and arterial calcification? // *Lancet.* — 2006. — Vol. 358. — P. 257—259.
37. Isidori A. M., Giannetta E., Pozza C. et al. Androgens, cardiovascular disease and osteoporosis // *J. Endocrinol. Invest.* — 2005. — Vol. 28 (10). — P. 73—79.
38. Jahnus R. Cross-sectional analysis of baseline data to identify the major determinants of carotid intima-media thickness in a European population the IMPROVE study // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31. — P. 614—622.
39. Yamada Y., Ando F., Niino N. et al. Association of polymorphism of paraoxonase 1 and 2 genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese // *J. Hum. Genet.* — 2003. — Vol. 48. — P. 469—475.
40. Johnson R. C., Leopold J. A., Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications // *Circ. Res.* — 2006. — Vol. 99. — P. 1044—1059.
41. Jorgensen L., Joakimsen O., Mathiesen E. B. et al. Carotid plaque echogenicity and risk of nonvertebral fractures in women: a longitudinal population-based study // *Calcif. Tissue. Int.* — 2006. — Vol. 79 (4). — P. 207—213.
42. Kalra S. S., Shanahan C. M. Vascular calcification and hypertension: cause and effect // *Ann. Med.* — 2012. — Vol. 44, suppl. 1. — P. S85—92.
43. Kelly-Arnold A., Maldonado N., Laudier D. et al. Revised microcalcification hypothesis for fibrous cap rupture in human coronary arteries // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 2013. — Vol. 110. — P. 10741—10746.
44. Kestenbaum B., Katz R., de Boer I. et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58. — P. 1433—1441.
45. Lee J. H., O'Keefe J. H., Belletal. Vitamin D Deficiency. An Important, Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor? // *JACC.* — 2008. — 52 (24). — P. 1949—1955.
46. Li J. J., Zhu C. G., Yu B. et al. The role of inflammation in coronary artery calcification // *Ageing Res.* — 2007. — Vol. 6 (4). — P. 263—270.
47. Lorenz M. W., Markus H. S., Bots M. L. et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115. — P. 459—467.
48. Luegmayr E., Glantschnig H., Wesolowski G. A. et al. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins // *Cell. Death and Differentiation.* — 2004. — Vol. 11. — P. 108—118.
49. Madhavan M. V., Tarigopula M., Mintz G. S. et al. Coronary Artery Calcification Pathogenesis and Prognostic Implications // *JACC.* — 2014. — Vol. 63, N 17. — P. 1701—1711.
50. Mauriège P., Roussel M., Garnier S. et al. Impact of a walking program on the metabolic risk profile of obese postmenopausal women // *Maturitas.* — 2009. — Vol. 63, suppl. 1. — P. S27.
51. Meier C. R., Schlienger R. G., Kraenzlin M. E. et al. HmG-CoA reductase inhibitors and risk of fractures // *JAMA.* — 2009. — Vol. 283 (24). — P. 3205—3210.
52. Nishino M., Malloy M. J., Russell J. et al. Lack of Association of Lipoprotein (a) Levels With Coronary Calcium Deposits in Asymptomatic Postmenopausal Women // *JACC.* — 2000. — Vol. 35, N 2. — P. 1—7.
53. Official Positions of the ISCD/IOF on the Interpretation and Use of FRAX in Clinical Practice [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.iscd.org/official-positions/2010-official-positions-iscd-iof-frax>.
54. Okwuosa T. M., Greenland P., Ning H. et al. Distribution of Coronary Artery Calcium Scores by Framingham 10-Year Risk Strata in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) // *JACC.* — 2011. — Vol. 57, N 18. — P. 1838—1844.
55. Olcay A., Akin C., Sachin S. et al. Do bisphosphonates slow the progression of Aortic Stenosis? // *JACC.* — 2012. — Vol. 59, N 16. — P. 1452—1459.

56. Parhami F, Jackson S.M., Tintut Y. et al. Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells // *J. Bone Miner. Res.* — 2009. — Vol. 14. — P. 2067–2078.
57. Parhami F, Mody N., Gharavi N. et al. Role of the cholesterol biosynthetic pathway in osteoblastic differentiation of marrow stromal cells // *J. Bone Miner. Res.* — 2002. — Vol. 17 (11). — P. 1997–2003.
58. Parhami F, Tintut Y., Beamer W.G. et al. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice // *J. Bone Miner. Res.* — 2001. — Vol. 16. — P. 182–188.
59. Schoppet M., Sattler A. Increased Osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N 3. — P. 1024–1028.
60. Schoultz E., Afrai K. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89 (9). — P. 4246–4253.
61. Solomon D.H., Avorn J., Canning C.F., Wang P.S. Lipid levels and bone mineral density // *Am. J. Med.* — 2005. — Vol. 118 (12). — P. 1414–1416.
62. Ueland T., Jemland R., Godang K. et al. Prognostic Value of Osteoprotegerin in Heart Failure After Acute Myocardial Infarction // *JACC.* — 2004. — Vol. 44, N 10. — P. 1–6.
63. Van Setten J., Isgum I., Smolonska J. et al. Genome-wide association study of coronary and aortic calcification implicates risk loci for coronary artery disease and myocardial infarction // *Atherosclerosis.* — 2013. — Vol. 228. — P. 400–405.
64. Vander Recke P., Hansen M.A. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality // *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 106. — P. 273–278.
65. Venuraju S.M., Yerramasu A., Corder R. et al. Osteoprotegerin as a Predictor of Coronary Artery Disease and Cardiovascular Mortality and Morbidity // *JACC.* — 2010. — Vol. 55, N 19. — P. 2049–2058.
66. Witte K.A., Clark A.L., Cleland J.G.F. Chronic Heart Failure and Micronutrients // *JACC.* — 2001. — Vol. 37, N 7. — P. 1–10.
67. Xiaojuan B., Xin Z., Dongke L. et al. The changes of bone mineral density and atherosclerosis indexes with aging and estrogen levels in healthy women // *JACC.* — 2014. — Vol. 64, suppl. C. — P. 100.
68. Yamada S., Inaba M., Goto H. et al. Associations between physical activity, peripheral atherosclerosis and bone status in healthy Japanese women // *Atherosclerosis.* — 2006. — Vol. 188. — P. 196–202.

Кальцификация сосудов, атеросклероз и остеопороз: существует ли взаимосвязь?

О. И. Нішкумай

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Болезни системы кровообращения и остеопороз занимают первое место в структуре смертности населения Украины. Существуют гипотезы, что кальцификация сосудов — фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф — увеличивается благодаря выходу кальция из депо — костной ткани и его накоплению в сосудах, но механизмы этого процесса не выяснены. По данным многих исследований, риск остеопоротических переломов выше у пациентов с экзогенными бляшками в сонной артериях по сравнению с пациентами с интактными сосудами. На сегодняшний день выделяют два вида кальцификации сосудов — интимы (фокусная, как кальцификация атеросклеротической бляшки) и медиа (как часть развития артериосклероза, что связано, например, с вторичным гиперпаратиреозом при хронической болезни почек). Остается не выясненным, какой тип кальцификации ускоряет снижение минеральной плотности костной ткани. Также перед врачами возникает проблема выбора препаратов, которые бы влияли на оба патогенетические механизмы, значительно улучшая результаты лечения. Нерешенными остаются вопросы о наличии связи между развитием атеросклероза, атерокальциноза и остеопороза у мужчин. В современной медицинской литературе недостаточно информации о структурно-функциональном состоянии костной ткани у пациентов с стенозирующим атеросклерозом коронарных сосудов, которые уже перенесли сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркты, инсульты), а также вероятности развития у них переломов костей по калькулятору FRAX. Все эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: остеопороз, атеросклероз, кальцификация, артериосклероз.

Calcification of blood vessels, atherosclerosis and osteoporosis: is there a relationship?

O. I. Nishkumay

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Cardiovascular diseases and osteoporosis come first in the structure of deaths of residents of Ukraine. There is a hypothesis that calcification of blood vessels, which is a risk factor for cardiovascular disasters, increases due to the calcium exit out of the depot — the bone tissue — and its accumulation in the blood vessels, but the mechanisms of this process are not clear. According to many studies, the risk of osteoporotic fractures in patients with echogenic plaques in the carotid arteries is higher than in patients with normal vessels. At present, two types of vascular calcification are distinguished — that of intima (as focal calcification of atherosclerotic plaque) and that of media (as part of arteriosclerosis development caused, for example, by secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease). It remains unknown which type of calcification is accelerated by the decrease in bone mineral density. Also, doctors have a problem of choice of drugs that would affect both pathogenic mechanisms, significantly improving the results of treatment. There are no answers to questions about the connection between the development of atherosclerosis, ateroaltsynosis and osteoporosis in men. In the current medical literature there is not enough information on the structural and functional state of bone tissue in patients with stenosing atherosclerosis of the coronary vessels that have suffered cardiovascular disasters (heart attacks, strokes), and the likelihood of bone fractures in them according to FRAX calculator. These issues require further study.

Key words: osteoporosis, atherosclerosis, calcification, arteriosclerosis.