

Оценка изменений костной массы и показателей субклинического атеросклероза у бессимптомных женщин за 10-летний период

Скрипникова И. А., Косматова О. В., Колчина М. А., Исайкина О. Ю., Выгодин В. А., Драпкина О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Изучить динамику параметров сосудистой жесткости, субклинического атеросклероза, минеральной плотности кости (МПК) и выявить случаи манифестации сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) за 10-летний период.

Материал и методы. Проанализированы данные 93 женщин в менопаузе без клинических проявлений атеросклероза в начале исследования, дважды прошедших амбулаторное обследование на базе ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России с интервалом в 10 лет. Был проведен опрос всех женщин на наличие факторов риска, переломов и факта развития ССЗ, а также измеряли скорость распространения пульсовой волны и индекс аугментации с помощью апplanationной тонометрии, ультразвуковое исследование сонных артерий для определения толщины комплекса интима-медиа и регистрации атеросклеротических бляшек, измерение МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Результаты. За период наблюдения среди факторов риска ССЗ увеличилась частота только артериальной гипертензии на 32,2% ($p < 0,001$). Ко 2 визиту отмечено увеличение показателей индекса аугментации и толщины комплекса интима-медиа, количества атеросклеротических бляшек ($p < 0,001$), снижение МПК в шейке на 5,3% и в проксимальном отделе бедра на 3,2% ($p < 0,001$), но не в позвоночнике. ССЗ были выявлены у 8 (9%) женщин.

Заключение. В ходе ретроспективно-проспективного исследования продемонстрировано значимое увеличение показателей

субклинического атеросклероза, сосудистой жесткости, за исключением скорости распространения пульсовой волны, и снижение костной массы у женщин в постменопаузе за 10-летний период наблюдения.

Ключевые слова: субклинический атеросклероз, остеопороз, минеральная плотность кости, сосудистая жесткость, постменопауза.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 25/10-2024

Рецензия получена 10/11-2024

Принята к публикации 08/12-2024



Для цитирования: Скрипникова И. А., Косматова О. В., Колчина М. А., Исайкина О. Ю., Выгодин В. А., Драпкина О. М. Оценка изменений костной массы и показателей субклинического атеросклероза у бессимптомных женщин за 10-летний период. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4246. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4246. EDN SOYTUX



Evaluation of changes in bone mass and subclinical atherosclerosis indices in asymptomatic women over a 10-year period

Skrpnikova I. A., Kosmatova O. V., Kolchina M. A., Isaykina O. Yu., Vygodin V. A., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To study the changes of vascular stiffness, subclinical atherosclerosis, bone mineral density (BMD) and to identify cases of cardiovascular disease (CVD) manifestation over a 10-year period.

Material and methods. We analyzed 93 menopausal women without clinical manifestations of atherosclerosis at the study start, who underwent outpatient examination twice at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine with an interval of 10 years. All women were surveyed for risk factors, fractures, and CVDs. In addition, pulse wave velocity and augmentation index were measured using applanation tonometry, carotid artery ultrasound to

determine the intima-media thickness and register plaques, and BMD was measured using dual-energy X-ray absorptiometry.

Results. During the follow-up period, among the CVD risk factors, only the prevalence of hypertension increased by 32,2% ($p < 0,001$). By visit 2, an increase in the augmentation index and intima-media thickness, the number of plaques ($p < 0,001$), as well as a decrease in BMD in the femoral neck by 5,3% and in the proximal femur by 3,2% ($p < 0,001$), but not in the spine, were noted. CVD were detected in 8 (9%) women.

Conclusion. This retrospective and prospective study demonstrated a significant increase in subclinical atherosclerosis, vascular stiffness,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ovkosm@mail.ru

[Скрипникова И. А. — д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ORCID: 0000-0002-1763-0725, Косматова О. В.* — к.м.н., н.с. отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ORCID: 0000-0001-7036-4756, Колчина М. А. — к.м.н., н.с. отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0002-8164-8946, Исайкина О. Ю. — к.м.н., в.н.с. отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8939-0716, Выгодин В. А. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0615-4548, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

with the exception of pulse wave velocity, and a decrease in bone mass in postmenopausal women over a 10-year follow-up period.

Keywords: subclinical atherosclerosis, osteoporosis, bone mineral density, vascular stiffness, postmenopause.

Relationships and Activities: none.

Skrpnikova I. A. ORCID: 0000-0002-1763-0725, Kosmatova O. V.* ORCID: 0000-0001-7036-4756, Kolchina M. A. ORCID: 0000-0002-8164-8946, Isaykina O. Yu. ORCID: 0000-0002-8939-0716, Vygodin V. A. ORCID: 0000-0003-0615-4548, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
ovkosm@mail.ru

Received: 25/10-2024

Revision Received: 10/11-2024

Accepted: 08/12-2024

For citation: Skripnikova I. A., Kosmatova O. V., Kolchina M. A., Isaykina O. Yu., Vygodin V. A., Drapkina O. M. Evaluation of changes in bone mass and subclinical atherosclerosis indices in asymptomatic women over a 10-year period. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4246. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4246. EDN SOYTUX

АГ — артериальная гипертензия, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АС — атеросклероз, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИА — индекс аугментации, ИМТ — индекс массы тела, МПК — минеральная плотность кости, ОП — остеопороз, ОЩФ — общая щелочная фосфатаза, ПОБ — проксимальный отдел бедра, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССЗ-АС — ССЗ, связанные с атеросклерозом, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС — холестерин, SD — standard deviation (стандартное отклонение).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Атеросклеротическое поражение сосудистой стенки и потеря костной массы связаны общими патогенетическими механизмами независимо от возраста.
- В одномоментных отечественных и зарубежных исследованиях продемонстрированы ассоциации между показателями состояния сосудистой стенки и костной массой.
- Устойчивость связи между доклиническими показателями атеросклероза и остеопороза может быть показана только в проспективном исследовании.

Что добавляют результаты исследования?

- Представленный фрагмент проспективного исследования добавляет динамический компонент и отражает изменение показателей сосудистой жесткости, субклинического атеросклероза, минеральной плотности кости и случаи манифестации сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе за 10-летний период.

Key messages

What is already known about the subject?

- Atherosclerotic vascular lesions and bone loss are associated with common pathogenetic mechanisms regardless of age.
- Cross-sectional Russian and foreign studies have demonstrated associations between vascular status and bone mass parameters.
- The stability of the relationship between preclinical parameters of atherosclerosis and osteoporosis can only be shown in a prospective study.

What might this study add?

- The presented fragment of the prospective study adds a time component and reflects changes in vascular stiffness, subclinical atherosclerosis, bone mineral density and cases of cardiovascular disease manifestation in postmenopausal women over a 10-year period.

Введение

В Российской Федерации, как и в большинстве стран мира, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом (АС) и остеопороз (ОП) характеризуются высокой распространенностью и продолжают занимать лидирующие позиции в структуре инвалидности и смертности населения [1, 2]. Атеросклеротическое поражение сосудистой стенки и потерю костной массы ранее расценивали как два самостоятельных патологических процесса, частота которых нарастала с возрастом, однако в последнее время широко обсуждается проблема их коморбидности. В исследованиях различного дизайна были выявлены общие механизмы формирования и прогрессирования этих заболеваний независимо от возраста [3-6]. Более того, от-

мечена связь низкой костной массы с увеличением сердечно-сосудистой смертности [7]. Приведенные данные позволяют обсуждать не только общие механизмы развития АС и ОП, но и предполагать общую генетическую основу этих заболеваний.

На начальном этапе как ОП, так и атеросклеротические ССЗ не имеют специфической клинической симптоматики, что затрудняет их своевременную диагностику, поэтому изучение доклинических проявлений этих заболеваний, а также их взаимосвязей приобретает особую актуальность. В большинстве исследований для оценки ассоциации между АС и ОП принято использовать показатели сосудистой жесткости и субклинического АС с одной стороны и минеральную плотность кости (МПК) — с другой [8, 9].

Несмотря на то, что в большинстве исследований были выявлены ассоциации между этими показателями [3, 4, 10, 11], есть работы, не подтвердившие существование связи между субклиническим, АС и низкой костной массой [12].

Стоит отметить, что большая часть наблюдательных исследований носила одномоментный характер, однако в литературе имеются данные и о единичных проспективных исследованиях, показавших связь низкой МПК с доклиническими проявлениями АС, такими как повышение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и [13] увеличение параметров сосудистой жесткости [14]. В 5-летнем исследовании было продемонстрировано, что более низкая МПК и высокая скорость ее потери у женщин в постменопаузе связана с более высоким риском именно кальцифицированных атеросклеротических бляшек (АСБ) сонной артерии, в отличие от бляшек, не содержащих депозиты кальция [15]. В Роттердамском проспективном исследовании в среднем через 6,5 лет сохранялась связь между потерей МПК и нарастанием кальцификации в коронарных артериях у женщин, но не у мужчин. Ежегодное снижение МПК на 1% ассоциировалось с развитием выраженной кальцификации сонных артерий ($\beta=0,22$ (0,06–0,38), $p=0,006$; prevalence ratio: 4%), однако связи между кальцификацией и риском переломов найдено не было [16].

В нашем одномоментном исследовании, проведенном в 2012–2014гг, которое принято за базовое, у женщин без клинических проявлений АС была выявлена значимая негативная ассоциация индекса аугментации (ИА) и ТКИМ с МПК, и эти показатели рассматривались как независимые факторы ОП, в то время вклад скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и наличия АСБ в снижение МПК зависел от других факторов [17].

Однако дизайн одномоментного исследования не позволил с полной уверенностью утверждать о существовании стойкой связи между исследуемыми параметрами, поэтому представляется интересным проследить изменения этих показателей и устойчивость связи между ними, за длительный период времени.

Цель первого фрагмента настоящей работы — проследить динамику параметров сосудистой жесткости, субклинического АС, МПК, а также случаи манифестации ССЗ за 10-летний период у асимптомных женщин на начало исследования.

Материал и методы

Дизайн исследования соответствовал этическим принципам Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, протокол № 03/22 от 26.04.2022.

Ретроспективно-проспективное исследование проводилось на базе ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава Рос-

сии и состояло из 2 визитов с интервалом $9,4\pm 0,9$ лет. На 1 (базовом) визите в 2012–2014гг обследовано 107 женщин в возрасте 45–82 лет, подписавших информированное согласие.

Критерием включения являлось наличие менопаузы ≥ 1 года. Для анализа использовались индивидуальные тематические карты пациентов, в которых была отражена информация о факторах риска ССЗ и ОП, сопутствующих заболеваниях и принимаемых препаратах, а также — амбулаторные карты.

Критерии не включения. В исследование не включались пациентки с любыми клиническими проявлениями АС: наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, перенесенных нарушений мозгового кровообращения, транзиторной ишемической атаки, установленного АС периферических артерий; гемодинамически значимые поражения клапанного аппарата сердца; установленный диагноз артериальной гипертензии (АГ) 2–3 ст. (постоянный прием антигипертензивной терапии); заболевания, вызывающие вторичный ОП: эндокринные заболевания (сахарный диабет 1 типа, первичный гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, синдром Кушинга, болезнь Аддисона, гиперпролактинемия), болезни крови (множественная миелома, системный мастоцитоз, лимфома, лейкоз, пернициозная анемия), воспалительные ревматические заболевания (анкилозирующий спондилоартрит, полимиозит/дерматомиозит, системная красная волчанка); заболевания желудочно-кишечного тракта (мальабсорбция, болезнь Крона), хроническая почечная недостаточность, состояние после пересадки органов; пациентки, получающие терапию, влияющую на костный обмен и на показатели сосудистой жесткости: менопаузальная гормональная терапия, препараты для лечения ОП, глюкокортикостероиды, гиполипидемические средства, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), тиазидные диуретики; перенесшие оперативные вмешательства на позвоночнике и тазобедренных суставах, сопровождающиеся установкой металлоконструкций.

Из исходной когорты женщин на 2 (повторном) визите было обследовано 93 человека (отклик составил 87%), а для статистического анализа были использованы данные пациенток, пришедших на оба визита и дважды подписавших информированное согласие. Не прошли повторный визит 14 пациенток по различным причинам: умерли 4 пациентки, из них 3 от последствий острого нарушения мозгового кровообращения, 1 от онкологического заболевания, не удалось установить контакт с 4 женщинами. У остальных 6 пациенток, отказавшихся от визита по различным причинам (переезд в другой город, семейные обстоятельства), во время телефонного контакта собран анамнез заболеваний: у 4 человек выявлена АГ, 2 женщины считали себя практически здоровыми, случаев низкоэнергетических переломов не зарегистрировано.

На каждом визите проводилось анкетирование по одной и той же анкете, включающей факторы сердечно-сосудистого риска (ССР) и ОП, анамнез хронических заболеваний и использование лекарственных препаратов.

Измерялись антропометрические показатели (рост, вес, окружность талии и бедер), индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как соотношение массы тела (кг)/рост(m^2). За нормальную массу тела принимали ИМТ = 18,5–24,9, за избыточную массу тела — 25–29,9, за ожи-

рение ≥ 30 кг/м². Артериальное давление измеряли в стандартном режиме двукратно на правой руке в положении сидя после 15-мин отдыха, с интервалом измерений не < 2 мин. Регистрировалось среднее значение из 2-х измерений.

Инструментальные исследования

- минеральная плотность кости (МПК) измерялась методом DXA на аппарате Hologic (Delphi W) (США) в поясничных позвонках (L1-L4) и проксимальном отделе бедренной кости. Показатели МПК оценивались как в абсолютных значениях (г/см²), так и в величинах стандартного отклонения (standard deviation — SD) от пика костной массы (Т-критерий). Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, остеопенией считался уровень Т-критерия < -1 до -2,4 SD, ОП $\leq$ -2,5 SD;

- параметры сосудистой жесткости — СРПВ и ИА определялись с помощью апplanationной тонометрии на приборе Sphygmocor (Австралия). Для анализа использовался средний уровень СРПВ, рассчитанный из 2-х последовательно зарегистрированных значений с максимальной разностью между ними не > 0,4 м/с. ИА рассчитывался автоматически. Критерии сосудистой жесткости: СРПВ ≥ 10 м/с считалась патологической. ИА считался нормальным при отрицательном его значении; положительный ИА свидетельствовал о повышенной жесткости. Медианный порог ИА составил 20%;

- ультразвуковое исследование сонных артерий — с целью определения ТКИМ, на аппарате Philips с использованием датчика высокого разрешения. Измерения выполнялись на 3-х уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии. Расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда определяло ТКИМ. Первая линия — граница между стенкой сосуда и его просветом, а вторая линия представляет собой прослойку коллагена по краю адвентиции. Средняя ТКИМ рассчитывалась как среднее из всех 12 измерений.

Критерии субклинического АС: значения ТКИМ > 0,9 мм принимались за ее повышение, а величина этого показателя > 1,5 мм или локальное утолщение на 0,5 мм по сравнению со значениями ТКИМ в прилежащих участках сонной артерии свидетельствовали о наличии АСБ.

Всем пациенткам были проведены лабораторные исследования; определение уровня общего кальция, общей щелочной фосфатазы (ОЩФ), общего холестерина (ХС), а также маркера костной резорбции — С-терминального телопептида проколлагена I типа методом β -crosslaps (метод определения маркера).

Статистический анализ данных проводился с помощью системы статистического анализа информации — SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA). Динамика изучаемых показателей была представлена как в абсолютных измеряемых единицах ("дельты"), так и в относительных единицах ("дельта-проценты"). Описательные статистические параметры для непрерывных количественных данных представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75]. При анализе межгрупповых различий для показателей, измеренных по интервальным шкалам, рассчитывали значения параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам в различных модификациях. Дополнительно были проведены расчёты

с помощью 3-х непараметрических тестов — Вилкоксона/Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis), Ван-дер-Вардена (Van der Waerden) и Сэвиджа (Savage).

Результаты

В начале исследования средний возраст пациенток составил 54 [51; 60], на 2 визите — 64 [60; 69] года. Средний интервал между визитами составил $9,4 \pm 0,9$ лет.

Частота факторов риска АС, ОП и их динамика представлены в таблице 1.

За прошедший период времени от 1 ко 2 визиту среди традиционных факторов риска только частота АГ увеличилась на 32,2%, при этом все эти пациентки начали принимать антигипертензивную терапию: ингибиторы АПФ (n=48), β -адреноблокаторы (n=21), антагонисты кальция (n=18), диуретики (n=16). Необходимо отметить, что на 1 визите ни одна из пациенток не принимала антигипертензивные препараты на постоянной основе. На 2 визите отмечалась тенденция увеличения частоты избыточной массы тела, не достигшая, однако, статистической значимости. Остальные факторы оставались на прежнем уровне, однако по поводу гиперхолестеринемии 24 (26%) женщины > 1 года находились на гиполипидемической терапии статинами. Менопаузальную гормональную терапию ни одна из пациенток не получала. В результате анамнестического опроса на 2 визите были выявлены и документально подтверждены следующие заболевания: ишемическая болезнь сердца у 8 (9%) женщин со следующими осложнениями: острый инфаркт миокарда — 1, нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий) — 1; острое нарушение мозгового кровообращения — 1. У 3 женщин за период наблюдения был выявлен сахарный диабет 2 типа.

Клинико-инструментальная характеристика пациенток представлена в таблице 2.

В исследуемой когорте женщин за период наблюдения с увеличением возраста и длительности менопаузы отмечалось увеличение всех изучаемых показателей состояния сосудистой стенки, за исключением СРПВ, и значимое снижение МПК в шейке бедра на 5,3%, во всем проксимальном отделе бедра (ПОБ) на 3,2% ($p < 0,001$), а в позвоночнике — на 0,8%, не достигшее статистической значимости.

Среди лабораторных показателей отмечалось достоверное увеличение уровня С-терминального телопептида проколлагена I типа — на 45% и снижение ОЩФ на 42%. Концентрации общего кальция и общего ХС за период наблюдения не изменились (таблица 3). Частота остеопении и ОП на базовом визите составляла 41,9 и 20%, соответственно. На 2 визите было отмечено увеличение доли женщин с низкой МПК (osteopenией и ОП) хотя бы

Таблица 1

Динамика факторов риска ОП и АС

Показатель (n=93)	Визит 1	Визит 2	Δ%	p
Возраст (лет), Ме [Q25; Q75]	54 [51; 60]	64 [60; 69]	16	0,001
Длительность постменопаузы (лет), Ме [Q25; Q75]	6 [4; 11,5]	14 [10; 20]	57	0,001
АГ, n (%)	22 (23,6)	52 (55,9)	32,2	<0,001
Гиперхолестеринемия, n (%)	74 (80,6)	72 (77,4)	3,2	0,550
Курение, n (%)	16 (17,2)	14 (15,0)	2	0,320
Избыточная масса тела, n (%)	57 (61,2)	62 (66)	5,3	0,198
Ожирение, n (%)	27 (29)	25 (27)	-2,1	0,530
Низкая масса тела, n (%)	6 (6,4)	5 (5,4)	-1	0,706

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АС — атеросклероз, ОП — остеопороз.

Таблица 2

Клинико-инструментальная характеристика пациентов на визитах 1 и 2

Показатель (n=93)	Визит 1	Визит 2	p
Рост (м), Ме [Q25; Q75]	162 [159; 167]	161 [148,6; 165,6]	<0,01
ИМТ (кг/м ²), Ме [Q25; Q75]	26,2 [30,5; 23,4]	27,2 [30; 23]	<0,01
Пациентки с АСБ, n (%)	44 (48)	65 (70)	<0,001
Общее число АСБ, Ме [Q25; Q75]	0 [0; 1]	1 [0; 2]	<0,001
Максимальная степень стеноза, Ме [Q25; Q75]	0 [0; 25]	25 [0; 30]	<0,001
Наибольшая ТКМ (мм), Ме [Q25; Q75]	0,7 [0,8; 0,6]	0,9 [1,2; 0,7]	<0,001
Пациентки с ТКМ ≥0,9 мм, n (%)	24 (26)	65 (70)	<0,001
ИА, Ме [Q25; Q75]	27 [20; 34]	32 [26; 39]	<0,001
Пациентки с ИА ≥20%, n (%)	67 (72)	80 (86)	<0,001
СРПВ (м/с), Ме [Q25; Q75]	10 [8,2; 12]	10,1 [8,7; 11,9]	0,726
Пациентки с СРПВ ≥10 м/с, n (%)	52 (55,9)	46 (50,4)	0,226
МПК (L1-L4) (г/см ²), Ме [Q25; Q75]	0,949 [0,828; 1,012]	0,909 [0,837; 1]	0,161
T-критерий (SD), M±SD	-1,2±0,13	-1,3±0,13	
МПК Neck (г/см ²), Ме [Q25; Q75]	0,764 [0,678; 0,864]	0,714 [0,652; 0,789]	<0,001
T-критерий (SD), M±SD	-0,9±0,10	-1,3±0,09	
МПК total Neck (г/см ²), Ме [Q25; Q75]	0,904 [0,822; 1]	0,880 [0,786; 0,993]	<0,001
T-критерий (SD), M±SD	-0,4±0,10	-0,6±0,10	

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИА — индекс аугментации, ИМТ — индекс массы тела, МПК — минеральная плотность кости, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, M±SD — среднее значение±стандартное отклонение, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей

Показатель, Ме [Q25; Q75], (n=93)	Визит 1	Визит 2	p
Общий ХС (ммоль/л)	5,89 [5,2; 6,15]	5,7 [5,13; 6,4]	0,740
Общий кальций (ммоль/л)	2,39 [2,32; 2,49]	2,39 [2,32; 2,49]	0,801
ОЩФ (Ед/л)	156 [83; 188]	67 [56; 79]	<0,001
СТх (нг/мл)	0,34 [0,181; 0,434]	0,400 [0,284; 0,550]	<0,05

Примечание: СТх — С-терминальный телопептид проколлагена I типа, ХС — холестерин, ОЩФ — общая щелочная фосфатаза.

в одном измеряемом участке скелета на 12,9%, ($p<0,001$), при этом отмечалось снижение числа женщин с нормальной МПК на 11% и рост числа пациенток с остеопенией на 7,9% ($p<0,01$), по сравнению с 1 визитом, тогда как частота ОП со временем достоверно не изменилась (рисунок 1).

На 1 визите было выявлено 3 низкоэнергетического перелома (3,2%) (1 — лучевая кость, 1 — голеностопный сустав, 1 — компрессионный перелом тела позвонка). На 2 визите количество рентгено-

логически подтвержденных переломов увеличилось до 12,9%: компрессионные переломы тел позвонков отмечены у 5, лучевых костей у 3, перелом шейки бедра у 1, голеней у 2, ребер у 1 женщины.

Среди обследуемых пациенток за период, прошедший с 1 визита, инициирован прием антиостеопорозной терапии: бисфосфонаты у 14 человек, деносумаб у 7 человек, препараты витамина D начала принимать 61 женщина, препараты кальция — 28 человек.

Обсуждение

В настоящем фрагменте ретроспективно-проспективного исследования проведена оценка динамики показателей сосудистой жесткости, субклинического АС и МПК, а также факторов ССР и риска ОП у женщин за 10-летний период. Из литературных источников известно о негативном влиянии увеличения возраста и наступления менопаузы как на факторы ССР (избыточная масса тела, висцеральное ожирение, АГ, гиперхолестеринемия, повышение маркеров хронического воспаления [18]), так и на состояние сосудистой стенки и костной ткани [19–21].

Все включенные в исследование пациентки уже на базовом визите находились в постменопаузе. Среди показателей сосудистой жесткости отмечено увеличение только ИА, в то время как СРПВ оставалась неизменной. Показатели субклинического АС (ТКИМ и количество АСБ) достоверно увеличились за период наблюдения. Khan ZA, et al., оценивая СРПВ и ТКИМ у женщин в пременопаузе, в период перехода в менопаузу и постменопаузе, показали, что сосудистая жесткость (СРПВ) увеличивалась интенсивно в пременопаузе, а в постменопаузе изменялась незначительно, в то время как ТКИМ в разные периоды гормональной перестройки у женщин претерпевала более существенные изменения в период перехода к менопаузе и в постменопаузе [19]. В других исследованиях также была продемонстрирована целесообразность раннего измерения артериальной жесткости для стратификации ССР и прогнозирования манифестации заболевания у бессимптомных лиц [22].

Ухудшение параметров, характеризующих состояние сосудистой стенки у пациенток в настоящем исследовании, очевидно связано не только с возрастом и длительностью менопаузы, но и с увеличением частоты возникновения АГ и гиперхолестеринемии. Тем не менее, сохранение СРПВ на прежнем уровне можно объяснить доказанным положительным влиянием на эластичность сосудистой стенки антигипертензивной и гиполипидемической терапии, инициированной в период между визитами. Наши результаты согласуются с данными крупного метаанализа 15 рандомизированных исследований, целью которого было изучение влияния различных классов антигипертензивных препаратов на параметры сосудистой жесткости, где было показано не только сохранение, но и достоверное снижение СРПВ на фоне терапии антагонистами кальция, β -адреноблокаторами и диуретиками при длительной, а ингибиторами АПФ также и при краткосрочной терапии [23].

Кроме того, отечественные исследователи отмечали, что у больных с АГ высокого и очень высокого ССР добавление к антигипертензивной терапии гиполипидемического препарата из группы

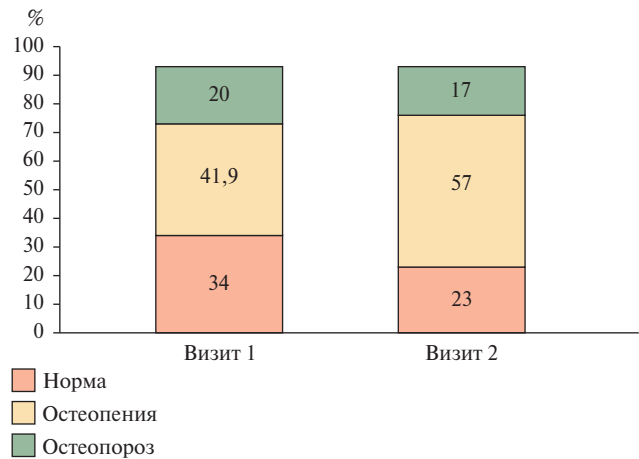


Рис. 1 Состояние МПК на 1 и 2 визитах.

Примечание: МПК — минеральная плотность кости.

статинов сопровождается более выраженным снижением ИА и СРПВ [24]. В нашем исследовании отмечалось увеличение среднего показателя ИА, при этом стоит отметить, что у ряда пациенток, находящихся на антигипертензивной терапии, он снижался, что согласуется с данными зарубежных авторов, отметивших, помимо нормализации артериального давления, положительное влияние на ИА препаратов из групп ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина и антагонистов кальция [25].

Однако ранее было показано, что эффект отражения пульсовой волны — ИА, отличается от показателя сосудистой жесткости, выраженного как СРПВ, и что эти два показателя не являются эквивалентными. ИА отражает не только жесткость крупных артерий, но и состояние мелких артериол и характер микроциркуляции и более устойчив к антигипертензивным препаратам [26].

За период наблюдения были отмечены и достоверные изменения показателей субклинического атеросклероза: увеличение ТКИМ и степени стеноза сонных артерий, количества АСБ и доли пациенток с наличием бляшек.

В исследовании Khan ZA, et al. в общей когорте был отмечен рост ТКИМ, однако прогрессирование субклинического АС не зависело от менопаузального статуса и динамика ТКИМ была одинаковой у женщин в пременопаузе, в перименопаузе и постменопаузе [19]. Японские авторы в популяционном исследовании оценили динамику АСБ у 972 женщин ≥ 40 лет независимо от их менопаузального статуса через 1 и 2 декады и выявили увеличение доли женщин, у которых появились АСБ на 13,4 и 11,6%, соответственно [27].

За период наблюдения состояние костной массы изменилось, что привело к снижению числа женщин с нормальной МПК и увеличению количества пациенток с остеопенией, тогда как частота ОП в ис-

следуемой когорте оставалась прежней. При этом стоит отметить, что достоверное снижение МПК выявлялось в проксимальном отделе и шейке бедра, в то время как МПК в позвоночнике не изменилась. Этот эффект можно объяснить особенностями структуры и физиологии костной ткани в различных участках скелета: трабекулярной — в позвоночнике, кортикальной — в шейке бедра. Как известно, скорость костного ремоделирования выше в трабекулярной кости, по сравнению с кортикальной, что объясняет более быструю потерю костной массы с наступлением менопаузы и лучший ответ на антиостеопорозную терапию в позвоночнике [28].

Ограничения исследования. В исследование не включали женщин в перименопаузальном периоде, поэтому невозможно было проследить, когда начинается изменение сосудистой жесткости. Не учитывали факт кальцификации АСБ на базовом визите, что не позволило в дальнейшем изучить различия в ассоциациях между МПК и различными видами АСБ. Оценка изменений изучаемых показателей проводилась без учета принимаемой антигипертензивной, гиполипидемической и антиостеопорозной терапии.

Литература/References

- Ahmadi N, Mao SS, Hajsadeghi F, et al. The relation of low levels of bone mineral density with coronary artery calcium and mortality. *Osteoporos Int.* 2018;29(7):1609-16. doi:10.07/s00198-018-4524-7.
- Maslennikova GYa, Oganov RG. Prevention of noncommunicable diseases as an opportunity to increase life expectancy and healthy longevity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(2):5-12. (In Russ.) Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Профилактика неинфекционных заболеваний как возможность увеличения ожидаемой продолжительности жизни и здорового долголетия. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(2):5-12. doi:10.15829/1728-8800-2019-2-5-12.
- Park J, Yoon YE, Kim KM, et al. Prognostic value of lower bone mineral density in predicting adverse cardiovascular disease in Asian women. *Heart.* 2021;107:1040-6. doi:10.1136/heartjnl-2020-318764.
- Zhang Y, He B, Wang H, et al. Associations between bone mineral density and coronary artery disease: a meta-analysis of cross-sectional studies. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):24. doi:10.1007/s11657-020-0691-K.
- García-Gómez MC, Vilahur G. Osteoporosis and vascular calcification: A shared scenario. *Clin Investig Arterioscler.* 2020;32(1):33-42. doi:10.1016/j.arteri.2019.03.008.
- Skripnikova IA, Kolchina MA, Kosmatova OV, et al. Assessment of subclinical manifestations of atherosclerosis of coronary and peripheral arteries and bone strength parameters in women. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(6):868-75. (In Russ.) Скрипникова И.А., Колчина М.А., Косматова О.В. и др. Оценка доклинических проявлений атеросклероза коронарных и периферических артерий и параметров костной прочности у женщин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2020;16(6):868-75. doi:10.20996/1819-6446-2020-11-02.
- Qu X, Huang X, Jin F, et al. Bone mineral density and all-cause, cardiovascular and stroke mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol.* 2013;166(2):385-93. doi:10.1016/j.ijcard.2011.10.114.
- Schulz E, Arfai K, Liu X, et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4246-53. doi:10.1210/jc.2003-030964.
- Mangiafico RA, Alagona C, Pennisi P. Increased augmentation index and central aortic blood pressure in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19(1):49-56. doi:10.1007/s00198-007-0438-5.
- Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Matchekhina LV, et al. The relationship of bone mineral density with the of the intima-media thickness in premenopausal women. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2020;23(4):13-8. (In Russ.) Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Мачехина Л.В. и др. Взаимосвязь минеральной плотности кости с параметрами доклинического атеросклероза у женщин среднего возраста. *Остеопороз и остеопатии.* 2020;23(4):13-8. doi:10.14341/osteo12698.
- Zhu J, Guo F, Zhang J, et al. Relationship between carotid or coronary artery calcification and osteoporosis in the elderly. *Minerva Med.* 2019;110(1):12-7. doi:10.23736/S0026-4806.18.05632-X.
- Jiang J, Fan Z, Wang Y, et al. Low Bone Mineral Density Is Not Associated with Subclinical Atherosclerosis: A Population-Based Study in Rural China. *Cardiology.* 2018;141(2):78-87. doi:10.1159/000493166.
- Tamaki J, Iki M, Hirano Y, et al. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int.* 2009;20(1):53-60. doi:10.1007/s00198-008-0633-z.
- Jaalkhorol M, Fujita Y, Kouda K, et al. Low bone mineral density is associated with an elevated risk of developing increased arterial stiffness: A 10-year follow-up of Japanese women from the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *Maturitas.* 2019;119:39-45. doi:10.1016/j.maturitas.2018.11.001.

Заключение

Анализ результатов проведенного исследования показал значимые изменения как показателей сосудистой жесткости, субклинического АС, так и костной массы у женщин в постменопаузе за 10-летний период наблюдения. Были отмечены наиболее выраженные изменения показателей субклинического АС (ТКИМ и АСБ) и костной массы в ПОБ. В то же время показатели сосудистой жесткости изменялись менее интенсивно, а МПК в позвоночнике оставалась на прежнем уровне. Вероятно, что принимаемая антигипертензивная и гиполипидемическая терапия оказывала более выраженный эффект на сосудистую жесткость, а не на морфологические изменения сосудистой стенки, а антиостеопорозная терапия больше влияла на МПК в позвоночнике, представленной метаболически активной трабекулярной костью, в сравнении с кортикальной костью, доминирующей в ПОБ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

15. Liu D, Chen L, Dong S. Low bone mass is associated with carotid calcification plaque in Chinese postmenopausal women: the Chongqing osteoporosis study. *Climacteric*. 2020;23(3):237-44. doi:10.1080/13697137.2019.1671818.
16. Campos-Obando N, Kavousi M, Roeters van Lennep JE, et al. Bone health and coronary artery calcification: The Rotterdam Study. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):278-83. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.013.
17. Alikhanova NA, Skripnikova IA, Tkacheva ON, et al. Association of vessel stiffness parameters and subclinical atherosclerosis and mass of bone tissue in postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):51-6. (In Russ.) Алиханова Н.А., Скрипникова И.А., Ткачева О.Н. и др. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):51-6. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-51-56.
18. van Lennep JER, Tokgözoğlu LS, Badimon L, et al. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2023;44:4157-73. doi:10.1093/eurheartj/ehad472.
19. Khan ZA, Janssen I, Mazzei JK, et al. Serial Studies in Subclinical Atherosclerosis During Menopausal Transition (From the Study of Women's Health Across the Nation). *Am J Cardiol*. 2018;122(7):1161-8. doi:10.1016/j.amjcard.2018.06.039.
20. Moreau KL. Intersection between gonadal function and vascular aging in women. *J App Physiol*. 2018;125(6):1881-7. doi:10.1152/japplphysiol.00117.2018.
21. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis concepts, conflicts and prospects. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3318-25. doi:10.1172/JCI27071.
22. Bonarjee VV. Arterial Stiffness: A Prognostic Marker in Coronary Heart Disease. Available Methods and Clinical Application. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:1-6. doi:10.3389/fcvm.2018.00064.
23. Ong KT, Delorme S, Pannier B, et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens*. 2011;29:1034-42. doi:10.1097/HJH.0b013e328346a583.
24. Fedorishina OV, Protasov KV, Torunova AM. The effect of statin added to antihypertensive therapy on arterial stiffness in hypertensive patients at high cardiovascular risk. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(5):27-32. (In Russ.) Федоришина О.В., Протасов К.В., Торунова А.М. Влияние статина при добавлении к антигипертензивной терапии на показатели сосудистой жесткости у больных артериальной гипертензией высокого сердечно-сосудистого риска. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(5):27-32. doi:10.29413/ABS.2018-3.5.4.
25. Ghiadoni L. The effects of antihypertensive drugs on arterial stiffness. *Artery Res*. 2016;14:1-5. doi:10.1016/j.artres.2016.02.001.
26. London GM, Blacher J, Pannier B, et al. Arterial Wave Reflections and Survival in End-Stage Renal Failure. *Hypertension*. 2001;38:434-8. doi:10.1161/01.hyp.38.3.434.
27. Hamada M, Kajita E, Tamaki J, et al. Decreased bone mineral density and osteoporotic fractures are associated with the development of echogenic plaques in the carotid arteries over a 10-year follow-up period: The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Maturitas*. 2020;13:40-7. doi:10.1016/j.maturitas.2019.10.010.
28. Seeman E. Age- and menopause-related bone loss compromise cortical and trabecular microstructure. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(10):1218-25. doi:10.1093/gerona/glt071.