

Оценка связи минеральной плотности кости с параметрами субклинического атеросклероза в проспективном исследовании женщин в постменопаузе

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

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

Цель. Изучить связи между показателями состояния сосудистой стенки и минеральной плотности кости (МПК) за 10-летний период.

Материал и методы. Включены 93 женщины в менопаузе без клинических проявлений атеросклероза на базовом этапе, дважды проходивших амбулаторное обследование с интервалом 10 лет. Проводилось измерение скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации (ИА) с помощью апplanationной тонометрии, ультразвуковое исследование сонных артерий для определения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и регистрации атеросклеротических бляшек (АСБ), измерение МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на обоих визитах.

Результаты. За 10-летний период отмечено увеличение показателей: ИА, ТКИМ, количества АСБ ($p < 0,001$) и снижение МПК в шейке бедра и в проксимальном отделе бедра ($p < 0,001$), но не в позвоночнике. В многофакторном регрессионном анализе с поправкой на факторы, выявленные на базовом визите (возраст, продолжительность постменопаузы, индекс массы тела, артериальную гипертензию и принимаемую сердечно-сосудистую и антиостеопорозную терапию), было показано, что ИА, ТКИМ и наличие АСБ вносят независимый вклад в снижение костной массы. Скорость распространения пульсовой волны и количество АСБ не выступили в роли независимых факторов снижения МПК.

Заключение. В течение длительного времени сохранялась устойчивая отрицательная связь между ИА, ТКИМ, наличием АСБ и костной массой, которая не зависела от факторов риска переломов и сердечно-сосудистого риска, а также приема антирезорбтивной и сердечно-сосудистой терапии.

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

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 29/04-2025

Рецензия получена 11/06-2025

Принята к публикации 24/06-2025



Для цитирования: Скрипникова И. А., Косматова О. В., Колчина М. А., Яралиева Э. К., Исайкина О. Ю., Выгодин В. А., Драпкина О. М. Оценка связи минеральной плотности кости с параметрами субклинического атеросклероза в проспективном исследовании женщин в постменопаузе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(6):4438. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4438. EDN: HFHPNA

Evaluation of the relationship between bone mineral density and parameters of subclinical atherosclerosis in a prospective study of postmenopausal women

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

Aim. To study the relationships between vascular wall parameters and bone mineral density (BMD) over a 10-year period.

Material and methods. The study included 93 menopausal women without clinical manifestations of atherosclerosis at the baseline stage, who underwent outpatient examination twice with an interval of 10 years. Measurement of pulse wave velocity and augmentation index (AI) using applanation tonometry, carotid ultrasound to determine the intima-media thickness (IMT) and register plaques, and measurement of BMD using dual-energy X-ray absorptiometry were performed at both visits.

Results. Over a 10-year period, an increase in AI, IMT, and plaque count ($p < 0,001$) and a decrease in BMD were noted in the femoral neck and proximal femur ($p < 0,001$), but not in the spine. Multivariate regression analysis adjusted for factors identified at the baseline visit (age, postmenopause duration, body mass index, hypertension, and cardiovascular and osteoporosis therapy) showed that AI, IMT, and plaque presence independently contributed to the decrease in bone mass. Pulse wave velocity and the number of atherosclerotic plaques did not act as independent factors in the decrease in BMD.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ISkrpnikova@gnicpm.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, Яралиева Э. К. — к.м.н., м.н.с. отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0003-0700-9967, 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].

Conclusion. Over a long period of time, a stable negative association was maintained between AI, IMT, the plaque presence, and bone mass, which did not depend on fracture and cardiovascular risk factors, as well as the use of antiresorptive and cardiovascular therapy.

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

Relationships and Activities: none.

Skripnikova I.A.* ORCID: 0000-0002-1763-0725, Kosmatova O.V. ORCID: 0000-0001-7036-4756, Kolchina M.A. ORCID: 0000-0002-8164-8946, Yeralieva E.K. ORCID: 0000-0003-0700-9967, Isaykina O.Yu. ORCID: 0000-002-8939-0716, Vygodin V.A. ORCID: 0000-0003-0615-4548, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
ISkripnikova@gnicpm.ru

Received: 29/04-2025

Revision Received: 11/06-2025

Accepted: 24/06-2025

For citation: Skripnikova I.A., Kosmatova O.V., Kolchina M.A., Yeralieva E.K., Isaykina O.Yu., Vygodin V.A., Drapkina O.M. Evaluation of the relationship between bone mineral density and parameters of subclinical atherosclerosis in a prospective study of postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(6):4438. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4438. EDN: HFHPHA

АГ — артериальная гипертония, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, ИА — индекс аугментации, МПК — минеральная плотность кости, МТ — масса тела, ОП — остеопороз, ПОБ — проксимальный отдел бедра, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — факторы риска, ШБ — шейка бедра, СТх — С-терминальный телопептид проколлагена I типа, OR — odds ratio (отношение шансов).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В одномоментных исследованиях продемонстрированы ассоциации между показателями состояния сосудистой стенки и минеральной плотности кости (МПК).
- В настоящее время проведены единичные проспективные исследования, подтверждающие устойчивость ассоциаций или связь между доклиническими показателями атеросклероза и остеопороза.

Что добавляют результаты исследования?

- Показатели сосудистой жесткости, субклинического атеросклероза и МПК у женщин в постменопаузе за 10-летний период времени изменяются.
- Продemonстрирована связь между индексом аугментации, толщиной комплекса интима-медиа, наличием атеросклеротических бляшек и МПК, которые могут играть важную роль в прогнозировании и в профилактике.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cross-sectional studies have demonstrated associations between vascular wall parameters and bone mineral density (BMD).
- Currently, there are isolated prospective studies confirming the stability of associations or the relationship between preclinical parameters of atherosclerosis and osteoporosis.

What might this study add?

- Vascular stiffness, subclinical atherosclerosis, and BMD parameters in postmenopausal women change over a 10-year period.
- A relationship has been demonstrated between the augmentation index, intima-media thickness, the presence of atherosclerotic plaques, and BMD, which may play an important role in prognosis and prevention.

Введение

Коморбидность представляет собой серьезную и нарастающую проблему современной медицины, в развитии которой существенная роль принадлежит старению населения. Сердечно-сосудистые заболевания, в основе которых лежит атеросклероз (АССЗ), и остеопороз (ОП), продолжающие лидировать в структуре инвалидности и смертности населения, являются классическими примерами хронических неинфекционных заболеваний, непосредственно связанных с возрастными изменениями в организме и часто сочетающихся у одного человека [1, 2].

Осложнения этих заболеваний, в частности инфаркты, инсульты, переломы позвонков и шейки

бедра (ШБ) представляют большую социально-экономическую проблему для здравоохранения всех стран, в первую очередь, в связи с их высокой распространенностью. Ранее были продемонстрированы связи между потерей костной массы и изменениями состояния сосудистой стенки, между клиническими проявлениями атеросклероза и ОП [3-5].

В настоящее время доказано влияние на развитие и прогрессирование обоих заболеваний общих факторов риска (ФР) АССЗ и остеопорозных переломов [6]. Некоторые ФР включены в эффективные прогностические модели оценки рисков осложнений атеросклероза и ОП, такие как шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)

и FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool, шкала для оценки 10-летней вероятности остеопорозных переломов), между которыми тоже прослежены связи [7]. Известно, что у женщин в постменопаузе с ОП повышен риск сердечно-сосудистых событий и он прямо пропорционален тяжести ОП [8]. У пациентов с низкой костной массой или ее эквивалентом минеральной плотности кости (МПК) чаще развивается тяжелый атеросклероз коронарных артерий и значительно увеличивается риск развития инсульта и инфаркта миокарда [9].

Метаболические процессы, приводящие к потере костной массы, с одной стороны, и атеросклеротическому поражению и кальцификации сосудистой стенки, с другой, объясняются общими механизмами в патогенезе ОП и атеросклероза, которые не зависят от возраста [10, 11]. При этом ассоциации между ОП и АССЗ определяются и доказываются чаще с использованием маркеров сосудистой жесткости, субклинического атеросклероза и МПК [12, 13].

Наличие общих ФР и патогенетических механизмов развития возраст-зависимых заболеваний создает предпосылки для поиска общих маркеров, способных повысить диагностические возможности существующих методик раннего выявления патологии сердечно-сосудистой системы и костной ткани с целью проведения своевременных профилактических мероприятий.

Ассоциации низкой МПК с доклиническими проявлениями атеросклероза и увеличением сосудистой жесткости обсуждаются во многих одномоментных исследованиях, а о проспективных исследованиях сообщают единичные научные публикации [14, 15]. В настоящем одномоментном исследовании, проведенном в 2012-2014гг, которое мы принимаем за базовое, у женщин без клинических проявлений атеросклероза была выявлена значимая негативная ассоциация индекса аугментации (ИА) и толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) с МПК, и эти показатели рассматривались как независимые факторы ОП, в то время как скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) и наличие атеросклеротической бляшки (АСБ) вносили вклад в снижение МПК независимо от других факторов [16]. Однако дизайн одномоментного исследования не позволил с полной уверенностью утверждать о существовании связи между исследуемыми параметрами, в связи с чем представляется интересным проследить изменения этих показателей и устойчивость связи между ними за длительный период времени.

Цель исследования — изучение связи между показателями состояния сосудистой стенки и костной массой на фоне динамики параметров сосудистой жесткости, субклинического атеросклероза, МПК за 10-летний период.

Материал и методы

Проспективное исследование проводилось на базе ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России и включало 2 визита с интервалом $9,4 \pm 0,9$ лет. На 1 (базовом) визите в 2012-2014гг обследовано 107 женщин в возрасте от 45 до 82 лет. Из этой когорты на 2 (повторном) визите через 10 лет было обследовано 93 женщины (отклик составил 87%); для статистического анализа использованы данные пациенток, пришедших на оба визита и дважды подписавших информированное согласие.

Критерии включения, невключения в исследование, клинический материал и методы обследования представлены в предыдущей публикации, где описана часть исследования, касающаяся изменений факторов сердечно-сосудистого риска и риска переломов, динамики изучаемых показателей субклинического атеросклероза и сосудистой жесткости в течение периода наблюдения [17]. Для проведения сравнительного анализа изучаемых параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза у пациентов с разной костной массой все пациенты были разделены на 3 группы: I — с нормальными значениями МПК, II — с остеопенией и III — с ОП.

Статистический анализ данных проводился с помощью системы статистического анализа информации — SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA) и подробно описан в опубликованной первой части исследования [17]. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости (p), достоверными считались различия при $p < 0,05$. Согласно поставленным задачам, в данной части исследования статистическая обработка была дополнена линейным и логистическим регрессионным моделированием с расчетом многомерных пошаговых регрессий для оценки вклада ряда клинико-инструментальных и лабораторных факторов в снижение костной массы.

Результаты

В начале исследования средний возраст пациенток составил (медиана [интерквартильный размах]) 54 [51; 60], на визите 2 — 64 [60; 69] года. Средний интервал между визитами составил $9,4 \pm 0,9$ года. Общая характеристика пациентов, динамика изучаемых показателей субклинического АС и сосудистой жесткости, лабораторных показателей и традиционных ФР также описаны в предыдущей публикации [17].

В исследуемой когорте женщин за период наблюдения с увеличением возраста и длительности менопаузы отмечалось достоверное увеличение всех изучаемых показателей состояния сосудистой стенки, за исключением СРПВ. Ко 2 визиту частота повышенной ТКИМ ($\geq 0,9$ мм) увеличилась на 50% ($p < 0,001$), частота выявления АСБ на 22,5% ($p < 0,001$), общее количество АСБ увеличилось на 45% ($p < 0,001$), частота повышенного ИА на 14% ($p < 0,01$), частота повышенной СРПВ статистически незначимо уменьшилась на 5% ($p = 0,23$). Также отмечалось значимое снижение МПК во всех измеряемых участках скелета: в ШБ на 5,3%, во всем проксимальном отделе бедра (ПОБ) на 3,2%

Таблица 1

Динамика ФР в зависимости от состояния костной массы на визитах 1 и 2

Показатель	Визит	Норма (I), n=34	Остеопения (II), n=39	ОП (III), n=20	p
Возраст, лет, Ме [Q25;Q75]	1	52 [48;56]	56 [52;62]	58 [51;61]	<0,01
	2	62 [58;66]**	65 [61;72]**	67 [61;71]**	<0,007
Длительность менопаузы, лет, Ме [Q25;Q75]	1	5,0 [3,0;8,0]	8 [5;14]	6,8 [5,3;8,4]	<0,05
	2	13,0 [5,0;15,0]*	17 [11;22]*	14,8 [9,6;19,6]*	<0,05
ГЛП, n (%)	1	24 (70)	32 (84)	18 (90)	(I-II)=0,15 (I-III)=0,08
	2	27 (79)	27 (69)	18 (90)	(I-II)=0,29 (I-III)=0,32
АГ, n (%)	1	7 (20)	9 (23)	6 (30)	(I-II)=0,79 (I-III)=0,44
	2	20 (61)*	22 (56)*	9 (45)	(I-II)=0,64 (I-III)=0,23
Низкая МТ, n (%)	1	1 (3)	4 (10)	1 (5)	(I-II)=0,19 (I-III)=0,70
	2	2 (6)	2 (5)	1 (5)	(I-II)=0,88 (I-III)=0,89
Избыточная МТ, n (%)	1	27 (79)	21 (54)	9 (45)	(I-II)<0,05 (I-III)<0,05
	2	28 (82)	25 (64)	9 (45)	(I-II)=0,79 (I-III)<0,001
Курение, n (%)	1	6 (18)	7 (18)	3 (15)	(I-II)=0,97 (I-III)=0,80
	2	6 (18)	5 (13)	3 (15)	(I-II)=0,56 (I-III)=0,80

Примечание: * — $p<0,05$ и ** — $p<0,001$ — статистическая значимость различий между показателями 1-го и 2-го визитов. АГ — артериальная гипертензия, ГЛП — гиперлипидемия, МТ — масса тела, ОП — остеопороз, Ме [Q25;Q75] — медиана [интерквартильный размах], ФР — факторы риска.

($p<0,001$), а в позвоночнике на 0,8% и не достигало статистической значимости.

Частота остеопении/ОП на базовом визите составила 41,9 и 20%, соответственно, на визите 2 — 17 и 57%, соответственно.

Группы пациентов, различающиеся по состоянию костной массы, были сопоставимы по частоте гиперлипидемии и артериальной гипертензии (АГ), низкой массы тела (МТ), курения, но различались по возрасту, длительности постменопаузы и избыточной МТ (таблица 1).

У женщин с ОП частота большинства ФР, включая гиперлипидемию, АГ, низкую МТ и курение, была сопоставима с таковой у женщин с нормальной костной массой на обоих визитах, за исключением возраста, длительности постменопаузы и избыточной МТ. Пациентки с ОП были значимо старше, с более длительным периодом постменопаузы, а избыточная МТ у них встречалась в 3 раза реже, чем у пациентов с нормальной костной массой. Тем не менее, частота низкой МТ, сохранялась на прежнем уровне.

Средние показатели общего холестерина, общего кальция и общей щелочной фосфатазы не различались у пациентов с низкой и нормальной костной массой, только концентрация С-терминального те-

лопептида проколлагена I типа (СТх) была значимо выше у пациентов с ОП: на визите 1 на 44% (0,157 vs 0,354, $p<0,001$) и на визите 2 на 76% (0,318 vs 0,415, $p<0,001$).

Несмотря на то, что ФР, влияющие на сосудистую жесткость и субклинический атеросклероз, не различались у пациентов с разной костной массой, ИА был значимо выше у пациенток с ОП как на 1, так и на 2 визите, СРПВ была выше на 2 визите, ТКИМ — выше на 1 визите, частота АСБ — выше на обоих визитах, в то время как между количеством АСБ у женщин с низкой и нормальной костной массой различий не выявлено (таблица 2).

Выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь между показателями ИА и значениями МПК в позвоночнике и ПОБ на 1 визите и МПК во всех измеренных участках скелета на 2 визите. Обнаружена слабая отрицательная связь между ТКИМ и МПК позвоночника на 1 визите, частотой и количеством АСБ и МПК позвоночника на 1 визите. Также низкая костная масса в позвоночнике коррелировала с наличием повышенной ТКИМ на 1 визите ($r=0,27$, $p<0,05$) и на 2 визите ($r=0,21$, $p<0,05$); с наличием АСБ на 1 и 2 визитах ($r=0,27$, $p<0,05$) и ($r=0,29$, $p<0,05$) и количеством АСБ на 1 и 2 визитах ($r=0,25$, $p<0,05$) и ($r=0,30$, $p<0,05$); с повышенным ИА

Таблица 2

Динамика показателей сосудистой жесткости
и субклинического атеросклероза в зависимости от состояния костной массы

Показатель	Визит	Норма (I), n=34	Остеопения (II), n=39	ОП (III), n=20	p
ИА, %, Ме [Q25;Q75]	1	20 [16;28]	29 [25;37]	30 [26,5;34,5]	<0,001
	2	27,5 [21;32]	34 [29;40]	34 [29;44]	<0,001
	Δ	4 [0;8]	3 [1;13]	2,5 [-1;11]	0,89
СРПВ, м/с, Ме [Q25;Q75]	1	10,65 [9,3;12,0]	10,4 [7,5;12,0]	10,65 [7,5;11,9]	0,44
	2	10,0 [9,0;11,1]	10,20 [8,60;12,70]	9,90 [7,85;12,25]	0,85
	Δ	-0,1 [-1,0;0,4]	0,4 [-0,4;2,0]	0,15 [-0,3;1,55]	<0,01
Наибольшая ТКМ, мм, Ме [Q25;Q75]	1	0,72 [0,60;0,80]	0,78 [0,62;0,94]	0,81 [0,685;0,90]	<0,05
	2	1,08 [0,7;1,3]	1,0 [0,8;1,2]	1,1 [0,9;1,25]	0,58
	Δ	0,205 [0,03;0,55]	0,20 [0,02;0,30]	0,30 [0,05;0,45]	<0,09
Количество АСБ, n, Ме [Q25;Q75]	1	0 [0;1]	1 [0;2]	1 [0;1,5]	0,12
	2	1 [0;2]	2 [0;2]	1 [1;1]	0,16
	Δ	0 [0;1]	0 [0;1]	0 [0;1]	0,76
Частота АСБ, n (%)	1	9 (26)	25 (64)	12 (61)	(I-II)<0,05 (I-III)=0,16
	2	18 (52)*	31 (79)*	16 (81)*	(I-II)<0,001 (I-II)<0,05

Примечание: * — $p<0,001$ (статистическая значимость различий между показателями 1 и 2 визита). АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИА — индекс аугментации, ОП — остеопороз, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, Ме [Q25;Q75] — медиана [интерквартильный размах].

Таблица 3

Сравнительная значимость ФР, выявленных на визите 1,
в снижении МПК на визите 2 (по данным многомерного линейного регрессионного анализа)

Показатель (n=93)	МПК L1-L4 (г/см ²)	МПК ПОБ (г/см ²)	МПК ШБ (г/см ²)
Возраст, лет	$\beta=-0,002$ $p=0,46$	$\beta=0,001$ $p=0,58$	$\beta=0,0001$ $p=0,97$
Длительность постменопаузы, лет	$\beta=-0,002$ $p=0,95$	$\beta=-0,007$ $p=0,85$	$\beta=-0,001$ $p=0,64$
ИМТ, кг/м ²	$\beta=0,007$ $p=0,02$	$\beta=0,801$ $p=0,0006$	$\beta=0,006$ $p=0,05$
АГ, %	$\beta=-0,01$ $p=0,69$	$\beta=-0,04$ $p=0,33$	$\beta=-0,006$ $p=0,07$
ИА, %	$\beta=-0,001$ $p=0,36$	$\beta=-0,051$ $p=0,0006$	$\beta=-0,000$ $p=0,95$
СРПВ, м/с	$\beta=-0,002$ $p=0,86$	$\beta=-0,001$ $p=0,52$	$\beta=-0,003$ $p=0,42$
ТКМ, мм	$\beta=-1,20$ $p=0,02$	$\beta=0,08$ $p=0,10$	$\beta=-0,17$ $p=0,04$
Количество АСБ, n	$\beta=0,001$ $p=0,91$	$\beta=-0,01$ $p=0,48$	$\beta=0,0002$ $p=0,98$

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИА — индекс аугментации, ИМТ — индекс массы тела, МПК — минеральная плотность кости, ПОБ — проксимальный отдел бедра, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — факторы риска, ШБ — шейка бедра, β — коэффициент регрессии, p — статистическая значимость, L1-L4 — поясничный отдел позвоночника.

на 1 и 2 визитах ($r=0,38$, $p<0,001$) и ($r=0,36$, $p<0,001$), соответственно.

Отмечена отрицательная корреляционная связь между уровнем маркера костной резорбции СТх, измеренным на 2 визите, и костной массой на 1 и 2 визитах: с МПК позвоночника ($r=-0,40$, $p<0,05$ и $r=-0,24$, $p<0,05$); с МПК ШБ ($r=-0,59$, $p<0,01$ и $r=-0,25$,

$p<0,05$); с МПК ПОБ ($r=-0,52$, $p<0,01$ и $r=-0,36$, $p<0,01$), соответственно.

В многофакторном линейном регрессионном анализе с поправкой на факторы, выявленные на визите 1 (возраст, продолжительность постменопаузы, индекс МТ, АГ), было показано, что ИА вносит независимый вклад в снижение МПК ПОБ,

Таблица 4

Результаты логистического регрессионного анализа,
где низкая костная масса (остеопения/ОП) — зависимая переменная

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	OR	95% ДИ
Объясняющие переменные: возраст ≥ 55 лет, АГ, АСБ, $\uparrow$ ИА, статины, ИАПФ, ББ, тиазидные диуретики					
Возраст ≥ 55 лет	$0,80 \pm 0,28$	7,86	$<0,01$	2,23	1,27-3,93
АСБ	$0,77 \pm 0,38$	4,98	0,05	3,36	1,01-5,62
$\uparrow$ ИА	$0,77 \pm 0,38$	4,98	0,002	5,11	1,81-14,41

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ББ — β -блокаторы, ДИ — доверительный интервал, ИА — индекс аугментации, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ОП — остеопороз, OR — odds ratio (отношение шансов), p — статистическая значимость.

ТКИМ — в снижение МПК позвоночника и ШБ на визите 2 (таблица 3). СРПВ и количество АСБ не выступили в роли независимых факторов снижения МПК.

Шанс выявления остеопении/ОП с поправкой на возраст на 1 визите увеличивался в 4,3 раза — отношение шансов (OR — odds ratio) 4,35; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,73-10,95 ($p=0,005$) при наличии АСБ в сонных артериях, в 7 раз — OR 7,17; 95% ДИ: 2,63-19,58 ($p=0,001$) при повышенном ИА $\geq 25\%$, в 6 раз — OR 6,14; 95% ДИ: 1,68-22,48 ($p=0,01$) при значениях ТКИМ $>0,9$ мм. Ассоциации остеопении/ОП с повышенными значениями СРПВ обнаружено не было.

За период, прошедший с 1 визита, у 17 женщин был инициирован прием антиостеопорозной терапии. Препараты витамина D начала принимать 61 женщина, препараты кальция — 28. Поскольку препараты для лечения ОП увеличивают костную массу и действуют на скорость костного обмена, анализ связи между МПК и состоянием сосудистой стенки был проведен отдельно в группе пациенток, не принимавших антирезорбтивные препараты ($n=76$). Получены аналогичные результаты с общей когортой пациенток, свидетельствующие об отсутствии влияния антиостеопорозных препаратов на связь МПК с показателями сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза. Если на 1 визите 23,6% пациенток с мягкой АГ 1-2 ст. получали нерегулярно антигипертензивные препараты и их влияние на связь между МПК и показателями сосудистой жесткости и доклинического атеросклероза не учитывалось, то на 2 визите 55,9% пациенток получали антигипертензивную терапию на постоянной основе. На базовом визите женщины не принимали гиполипидемическую терапию, а ко 2 визиту 24 (26%) стали принимать статины и получали их >1 года.

Независимая ассоциация низкой костной массы с наличием АСБ и повышенным ИА ($\geq 25\%$) на 2 визите отражена в моделях многофакторного логистического регрессионного анализа с включением следующих объясняющих переменных, полученных на 1 визите: возраст ≥ 55 лет, низкая МТ, АГ, прием

статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторов и тиазидных диуретиков (таблица 4).

Выявлено, что АСБ в сонных артериях, повышенный ИА ($\geq 25\%$) наряду с возрастом ≥ 55 лет выступают независимыми факторами снижения костной массы, а принимаемые антигипертензивные препараты и статины не влияют на эту связь.

В моделях логистического регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной выступала низкая костная масса (остеопения/ОП), а объясняющими переменными — повышенная ТКИМ и повышенная СРПВ наряду с возрастом ≥ 55 лет, низкой МТ, АГ, приемом статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторов и тиазидных диуретиков, было выявлено, что значимым предиктором снижения костной массы являлся только возраст, увеличивая вероятность снижения костной массы в ~ 2 раза (OR 1,95; 95% ДИ: 1,15-3,30, $p=0,012$).

Отрицательная независимая связь СТх с МПК была подтверждена в многофакторной регрессионной модели с поправкой на возраст, продолжительность постменопаузы, АГ и низкую МТ на 1 и 2 визитах ($\beta=-0,30$; $p=0,02$ vs $\beta=-1,16$; $p<0,04$). Связь между СТх и МПК закономерна, т.к. чем выше скорость разрушения костной ткани, тем быстрее развивается потеря костной массы и ОП. При наличии ассоциаций между низкой костной массой и показателями состояния сосудистой стенки можно предположить, что СТх — белок, отражающий скорость разрушения костной ткани, тоже связан с сосудистой жесткостью и/или субклиническим атеросклерозом. Была найдена положительная корреляционная связь между ИА и СТх ($r=0,17$, $p=0,04$), наличием АСБ и СТх ($r=0,21$; $p=0,013$), более выраженной на 2 визите. Связи СТх со СРПВ и ТКИМ выявлено не было.

Обсуждение

В настоящем проективном исследовании проведена оценка связей между показателями сосудистой жесткости, субклинического атеросклероза и МПК у женщин в постменопаузе без клиниче-

ских проявлений атеросклероза за 10-летний период. Несмотря на то, что показатели сосудистой жесткости, за исключением СРПВ, субклинического атеросклероза и состояния костной массы зависят от возраста и длительности постменопаузы, ассоциации между показателем сосудистой жесткости (ИА) и наличием АСБ сохранялись в течение декады. По-видимому, СРПВ в большей степени, чем ИА зависит от антигипертензивной и гиполипидемической терапии. На базовом визите было показано, что в качестве независимых факторов наличия низкой костной массы выступали только ИА и ТКМ, в то время как СРПВ и наличие АСБ не получили подтверждения. В большинстве исследований основным маркером, характеризующим эластические свойства артерий, признана СРПВ, в то время как ИА отводится роль косвенного параметра. В представленном же исследовании была установлена устойчивая ассоциация ИА с МПК: как на базовом, так и на 2 визите именно ИА показал себя независимым от возраста и продолжительности постменопаузального периода фактором снижения МПК. ИА отличается от СРПВ тем, что отражает не только жесткость крупных артерий, но и состояние мелких артериол и микроциркуляторного русла [18]. Поскольку одним из механизмов снижения МПК является ухудшение перфузии костной ткани из-за нарушений в системе микроциркуляции [19], возможно, большая чувствительность ИА, по сравнению с СРПВ в данном исследовании обусловлена именно поражением микроциркуляторного русла.

Показатели субклинического атеросклероза (ТКИМ и количество АСБ) достоверно увеличились за период наблюдения, что подтверждает результаты исследования Khan ZA, et al., в котором ТКМ, начиная с пременопаузы, претерпевала существенные изменения, особенно в период перехода к менопаузе и в постменопаузе [20]. В другом исследовании при оценке динамики АСБ у женщин ≥ 40 лет независимо от их менопаузального статуса выявлено увеличение доли лиц с АСБ на 13,4% [21]. Нарастание сосудистой жесткости и каротидного атеросклероза, по-видимому, связано не только с возрастом и длительностью менопаузы, но и с увеличением частоты АГ и гиперхолестеринемии. Тем не менее, сохранение СРПВ на прежнем уровне можно объяснить доказанным протективным действием на эластичность сосудистой стенки антигипертензивной и гиполипидемической терапии, инициированной в период между визитами.

Результаты исследования на базовом визите показали умеренную отрицательную корреляцию только между ТКМ и МПК ШБ. Другие авторы также сообщали о негативной корреляции между ТКМ и МПК как в ШБ, так и в поясничном отделе позвоночника [22]. Varry M, et al. получили

аналогичную ассоциацию между ТКМ и МПК поясничного отдела позвоночника и всего скелета (программа "Total body") у женщин в постменопаузе [23]. В линейном регрессионном анализе только ТКМ оказалась независимым маркером снижения МПК, а связь между наличием АСБ и МПК не достигала статистической значимости. В исследовании японских авторов с откликом на повторное исследование 68,6%, также была выявлена связь между МПК позвоночника и ПОБ и увеличением ТКМ в сонных артериях, как в начале исследования, так и через 10 лет наблюдения [14]. В настоящем исследовании, где отклик на повторный визит составил 78%, была выявлена независимая связь между наличием АСБ и низкой костной массой, в то время как достоверная ассоциация между ТКМ и низкой МПК с течением времени не подтвердилась. Полученные данные согласовывались были с результатами популяционного исследования в Японии, в котором была продемонстрирована отрицательная независимая связь между ОП и наличием кальцифицированных АСБ в сонных артериях, сохраняющаяся в течение 10-летнего периода наблюдения [21]. В этом же исследовании была продемонстрирована связь АСБ с остеопоротическими переломами через 10 и 20 лет наблюдения. Авторы пришли к выводу, что низкая костная масса и переломы, связанные с ОП, являются ФР развития АСБ в сонных артериях и лица с ОП и переломами имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых событий.

Из литературных источников известно о позитивном влиянии антигипертензивных препаратов и статинов на состояние сосудистой стенки, снижение параметров сосудистой жесткости, регрессию и уменьшение количества АСБ [24, 25]. В связи с этим в настоящей работе анализировалась связь между состоянием сосудистой стенки и костной массой с учетом используемых препаратов. Каждая пятая пациентка с момента 1 визита начала принимать препараты для лечения ОП, которые изменяют костную массу и действуют на скорость костного обмена, поэтому анализ связи между МПК и состоянием сосудистой стенки был проведен с учетом антирезорбтивной терапии. Не было установлено влияния антирезорбтивных препаратов на устойчивость ассоциаций между МПК и состоянием сосудистой стенки. Кроме того, более половины женщин начали принимать антигипертензивные и гиполипидемические средства, среди плеiotропных эффектов которых известно влияние на костную массу и низкоэнергетические переломы. В регрессионном анализе с поправкой на сердечно-сосудистую терапию также не выявлено действия препаратов на связь между костной массой и изучаемыми показателями сосудистой жесткости и доклинического атеросклероза.

Ограничения исследования. Связи между состоянием сосудистой стенки и костной ткани исследовались только у женщин. При изучении ассоциаций МПК с АСБ не учитывалось наличие депозитов кальция в бляшках.

Заключение

Анализ результатов проведенного исследования продемонстрировал, что в течение 10-летний период времени сохранялась устойчивая отрицательная связь между ИА, ТКМ, наличием АСБ

и костной массой, которая не зависела от ФР переломов и сердечно-сосудистого риска, а также приема антирезорбтивной и сердечно-сосудистой терапии. Длительно сохраняющиеся связи между костной массой и параметрами состояния сосудистой стенки подтверждают гипотезу об общих механизмах развития атеросклероза и ОП.

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

Литература/References

- Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of circulatory diseases. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(1):5-10. (In Russ.) Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(1):5-10. doi:10.15829/1728-8800-2012-1-5-10.
- Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KYu, et al. Osteoporosis in the Russian Federation: epidemiology, medical, social and economic aspects of the problem (literature review). Traumatology and orthopedics of Russia. 2018;24(1):155-68. (In Russ.) Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2018;24(1):155-68. doi:10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
- Zengin A, Jarjou LM, Janha RE, et al. Sex-Specific Associations Between Cardiac Workload, Peripheral Vascular Calcification, and Bone Mineral Density: The Gambian Bone and Muscle Aging Study. J Bone Miner Res. 2021;36(2):227-35. doi:10.1002/jbmr.4196.
- Xu X, Zhang M, Fei Z, et al. Calcification of lower extremity arteries is related to the presence of osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional observational study. Osteoporos Int. 2021;32(6):1185-93. doi:10.1007/s00198-020-05775-5.
- Kokov AN, Masenko VL, Barbarash OL. Prognostic value of equivalent coronary artery calcium deposit density in men with osteopenic syndrome undergoing coronary artery bypass grafting: a prospective study. Therapeutic archive. 2022;94(4):467-72. (In Russ.) Коков А.Н., Масенко В.Л., Барбараш О.Л. Прогностическая значимость эквивалентной плотности кальциевых депозитов коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом, перенесших коронарное шунтирование: проспективное исследование. Терапевтический архив. 2022;94(4):467-72. doi:10.26442/00403660.2022.04.201463.
- Muniyappa R, Tella S. Osteoporosis and cardiovascular disease in the elderly. Conn's Handbook of Models for Human Aging. 2nd ed. London/ San Diego/ Cambridge, MA/ Oxford: Elsevier Inc. 2018(2):721-33. ISBN: 978-0-12-811353-0. doi:10.1016/B978-0-12-811353-0.00053-1.
- Myagkova MA, Skripnikova IA, Shalnova SA, et al. Associations of 10-year probability of osteoporotic fractures with total cardiovascular risk and atherosclerotic cardiovascular disease in urban and rural populations. Preventive medicine. 2021;4(6):18-27. (In Russ.) Мягкова М.А., Скрипникова И.А., Шальнова С.А. и др. Ассоциации 10-летней вероятности остеопорозных переломов с суммарным сердечно-сосудистым риском и сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, среди городского и сельского населения. Профилактическая медицина. 2021;4(6):18-27. doi:10.17116/profmed20212406118.
- Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. J Bone Min Res. 2005;20(11):1912-20. doi:10.1359/JBMR.050711.
- Mishra BH, Mishra PP, Mononen N, et al. Lipidomic architecture shared by subclinical markers of osteoporosis and atherosclerosis: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Bone. 2020;131:115-60. doi:10.1016/j.bone.2019.115160.
- Lampropoulos CE, Papaioannou I, D'Cruz DP. Osteoporosis — A risk factor for cardiovascular disease? Nat Rev Rheumatol. 2012;8(10):587-98. doi:10.1038/nrrheum.2012.120.
- Skripnikova IA, Alikhanova NA, Kolchina MA, et al. Atherosclerosis and osteoporosis. Common targets for the effects of cardiovascular and antiosteoporosis drugs (Part I). Effect of cardiovascular drugs on bone strength. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(1):69-76. (In Russ.) Скрипникова И.А., Алиханова Н.А., Колчина М.А. и др. Атеросклероз и остеопороз. Общие мишени для влияния сердечно-сосудистых и антиостеопорозных препаратов (Часть I). Влияние сердечно-сосудистых препаратов на прочность костной ткани. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(1):69-76. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-69-76.
- Mangiafico RA, Alagona C, Pennisi P, et al. 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.
- Rodríguez AJ, Scott D, Hodge A, et al. Associations between hip bone mineral density, aortic calcification and cardiac workload in community-dwelling older Australians. Osteoporos Int. 2017;28(7):2239-45. doi:10.1007/s00198-017-4024-1.
- 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.
- Alikhanova NA, Skripnikova IA, Tkacheva ON, et al. Association of vascular stiffness parameters and subclinical atherosclerosis with bone mass 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. Кар-

17. Skripnikova IA, Kosmatova OV, Kolchina MA, et al. Evaluation of changes in bone mass and subclinical atherosclerosis in asymptomatic women over a 10-year period. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4246. (In Russ.) Скрипникова И. А., Косматова О. В., Колчина М. А. и др. 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.
18. van Guldener C, Janssen MJF, Lambert J, et al. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(7):1782-6. doi:10.1093/ndt/13.7.1782.
19. Griffin J, Yi-Xiang J. Wang, Hua Zhou, et al. Reduced bone perfusion in osteoporosis: likely causes in an ovariectomy rat model. *Radiology*. 2010;254(3):739-46. doi:10.1148/radiol.09090608.
20. Khan ZA, Janssen I, Mazzearelli 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.
21. 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.
22. Mohammadi A, Shateri K, Behzadi F, et al. Relationship between intima-media thickness and bone mineral density in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(12):5535-40.
23. Varri M, Tuomainen TP, Honkanen R, et al. Carotid intima-media thickness and calcification in relation to bone mineral density in postmenopausal women-the ostprebba study. *Maturitas*. 2014;78:304-9. doi:10.1016/j.maturitas.2014.05.017.
24. Ueki Y, Itagaki T, Kuwahara K. Lipid-lowering Therapy and Coronary Plaque Regression. *J Atheroscler Thromb*. 2024;31(11):1479-95. doi:10.5551/jat.RV22024.
25. Zhou Y-F, Wang Y, Wang G, et al. Association Between Statin Use and Progression of Arterial Stiffness Among Adults With High atherosclerotic Risk. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2218323. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.18323.