

# Сосудистая жесткость, кальцификация и остеопороз. Общие патогенетические звенья

Скрипникова И. А., Абилова Э. С., Алиханова Н. А., Косматова О. В.

ФГБУ “Национальный медицинский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Атеросклероз и остеопороз до недавнего времени считали заболеваниями современного общества, а одновременное развитие их связывали с простым накоплением этих заболеваний при удлинении продолжительности жизни. В настоящее время есть исследования, убедительно демонстрирующие, что этими заболеваниями страдали древние популяции, независимо от возраста и пола. Обнаружение этих заболеваний у людей в более молодом возрасте, живших во времена древнеегипетской цивилизации, свидетельствует в пользу общих генетических и поведенческих факторов риска и звеньев патогенеза, нежели простого их накопления с возрастом. В зарубежной литературе появляется все больше и больше публикаций об общих чертах этих заболеваний и сходстве в патогенетических механизмах. Высокий риск преждевременной смерти от осложнений атеросклероза и остеопороза способствует поиску индивидуальных и общих предикторов заболеваний с целью их своевременной профилактики. Лечение проявлений атеросклероза и остеопороза у одного

пациента требует использования множества препаратов, что вызывает полипрагмазию. В обзоре обсуждаются общие механизмы развития сосудистой ригидности, кальцификации и снижения костной массы. Глубокое понимание этих механизмов будет способствовать открытию новых мишеней, воздействуя на которые одним препаратом, можно будет снизить риски развития осложнений.

**Ключевые слова:** атеросклероз, сосудистая кальцификация, сосудистая жесткость, остеопороз, минеральная плотность кости.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):95–102  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-95-102>

Поступила 08/06-2018

Принята к публикации 13/08-2018

## Vessel stiffness, calcification and osteoporosis. Common pathogenetic components

Skrpnikova I. A., Abirova E. S., Alikhanova N. A., Kosmatova O. V.

National Medical Research Centre of Prevention Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Atherosclerosis and osteoporosis until recently were regarded as the diseases of modern society, and their simultaneous development was explained just by the increased chances with longevity. Currently, there are studies showing evidence on these diseases in ancient populations, regardless the age and gender. The diseases found in younger age, with the early Egyptian civilization, witness on the common genetic and behavioral risk factors and pathogenetic components, than simple age-related chance. Scientific publications show more and more data on common properties of these diseases and pathogenetic mechanisms. High risk of premature death from atherosclerosis and osteoporosis complications facilitates the search for individual and general predictors of the disorders with the aim of on-time prevention. Treatment of atherosclerosis and osteoporosis presentation events in one patient demands for a range of medications that leads to polypragmasia. The review is focused on common

mechanisms of vascular stiffness development, calcification and bone density decrease. Profound understanding might make it to open novel targets for one drug to both diseases, with decreased rate of complications.

**Key words:** atherosclerosis, vascular calcification, vessel stiffness, osteoporosis, bone mineral density.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):95–102  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-95-102>

Skrpnikova I. A. ORCID: 0000-0002-1763-0725, Abirova E. S. ORCID: 0000-0002-9752-6839, Alikhanova N. A. ORCID: 0000-0001-7426-7179, Kosmatova O. V. ORCID: 0000-0001-7036-4756.

АС — атеросклероз, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ГМК — гладкомышечная клетка, ИА — индекс аугментации, КА — коронарные артерии, КБС — коронарная болезнь сердца, КИМ — комплекс интимомедиа, КМБ — костный морфогенетический белок, МГП — матриксный гликопротеин, ММП — матриксная металлопротеиназа, МПК — минеральная плотность кости, НЯ — нежелательные явления, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОБ — остеобласты, ОК — остеокласты, ОП — остеопороз, ОПН — остеопонтин, ПТГ — паратиреоидный гормон, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ФНО $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ , ФР — факторы риска, АПОЕ — аполинпопротеин Е, IL-1 — интерлейкин 1, IL-6 — интерлейкин 6, OPG — osteoprotegerin (остеопротегерин), RANK — receptor activator of nuclear factor kappa-B (ядерный рецептор-активатор kB), RANKL — receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (лиганд ядерного рецептора-активатора kB), TGF- $\beta$ 1 — трансформирующий фактор роста 1.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 672-40-23

e-mail: [ISkrpnikova@gnicpm.ru](mailto:ISkrpnikova@gnicpm.ru)

[Скрипникова И. А.\* — д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0002-1763-0725, Абилова Э. С. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0002-9752-6839, Алиханова Н. А. — к.м.н., м.н.с. отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0001-7426-7179, Косматова О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0001-7036-4756].

Остеопороз (ОП) и атеросклероз (АС) относятся к хроническим неинфекционным заболеваниям, широко распространены во многих странах и на всех континентах. Эти заболевания относят к возраст-зависимым, тем не менее, накопление их у одних и тех же пациентов связано не только с увеличением продолжительности жизни, но и с наличием этиопатогенетических связей. Хотя ОП и АС считают болезнями современного общества, в котором продолжительность жизни человека стала значительно больше, исследования, выполненные на стыке палеонтологии и медицины, свидетельствуют о том, что АС и ОП страдали и древние популяции, жившие до нашей эры, независимо от возраста и пола [1, 2]. Обнаружение этих заболеваний у людей, живших во времена древнеегипетской цивилизации, свидетельствует больше в пользу общих генетических и поведенческих факторов риска (ФР) и звеньев патогенеза, нежели простого их накопления с возрастом.

АС и ОП имеют ряд общих черт и, прежде всего, бессимптомное в дебюте течение и высокий риск преждевременной смерти от осложнений АС (инфаркта и инсульта) и ОП (низкотравматичных переломов), который составляет 30-40%. Поэтому поиск ранних индивидуальных, а возможно и общих предикторов осложнений АС и ОП, является важной ступенью в профилактике этих заболеваний. Еще одной очень существенной и плохо регулируемой проблемой служит одновременное использование нескольких препаратов для лечения обоих состояний, поэтому довольно часто имеет место полипрагмазия. Известно, что при приеме 5 лекарственных препаратов риск нежелательных явлений (НЯ) и негативных лекарственных взаимодействий равен 50%, а при приеме 10 лекарственных средств вероятность НЯ достигает 100% [3]. В развитии остеопорозных переломов большую роль играют падения, которые могут быть следствием приема ряда препаратов, в т.ч. сердечно-сосудистых. В исследовании [4] сообщалось, что прием  $\geq 4$  препаратов из перечня средств, повышающих склонность к падениям, ассоциируется еще и с девятикратным увеличением риска когнитивных нарушений, ухудшающих течение ОП и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и значительно снижающих качество жизни.

Поскольку АС и ОП являются полиэтиологичными заболеваниями, большое значение уделяется их ФР. В настоящее время выделены общие ФР сосудистой кальцификации и снижения минеральной плотности кости (МПК), такие как возраст, дефицит эстрогенов у женщин, недостаточность витаминов D и K, курение, недостаточная физическая активность, сахарный диабет, почечная недостаточность, хроническое воспаление и окислительный стресс. В течение последних 20 лет ряд эпидемиологических исследований продемонстри-

ровали прямую, независимую от возраста, связь между сосудистой кальцификацией и низкой МПК и эти суррогатные маркеры используются для оценки ассоциаций между АС и ОП [5, 6]. Более того, высказывалось мнение, что низкая МПК может выступать в роли независимого ФР АС коронарных артерий (КА). Хотя патогенетические механизмы миграции кальция из костной ткани в сосудистую стенку пока до конца не ясны, в экспериментальных исследованиях показана остеогенная природа кальциевых депозитов в самой сосудистой стенке или в атеросклеротической бляшке (АСБ) и подтверждено, что различные факторы, влияющие на костный метаболизм, вовлечены в механизмы сосудистых заболеваний [5].

Кальцификация КА было признана независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и смертности, несмотря на то, что взаимосвязь между выраженностью кальцификации и степенью стеноза КА невелика [7]. Частота сосудистой кальцификации увеличивается с возрастом: если у лиц в возрасте 40-49 лет кальцинаты присутствуют у 50%, то в возрасте 60-69 лет процент их выявления достигает 80%, однако значимые стенозы встречаются лишь у 30% обследованных [8]. В связи с этим, выявление кальциноза КА у здоровых лиц с наличием ФР ССЗ помогает в оценке степени поражения коронарного русла и выработке профилактических мероприятий.

В настоящее время пока не установлена причинно-следственная связь сосудистой кальцификации и снижения костной массы. С одной стороны, высвобождение кальция из депо — костной ткани, и миграция его в сосудистую стенку могут быть связаны с нарушением костного ремоделирования, регуляции кальций-фосфорного обмена и развитием воспалительного процесса в сосудистых оболочках. С другой стороны, возможным объяснением их связи может быть и тот факт, что васкулярная кальцификация отрицательно влияет на костный метаболизм путем снижения кровотока в сосудах кости или ограничения физической активности, ведущими к развитию ОП.

Знание общих патогенетических механизмов кальцификации и потери костной массы могут способствовать разработке новых терапевтических стратегий у пациентов, предрасположенных к ССЗ, сопровождающихся кальцификацией. Более того, пока немногочисленные исследования свидетельствуют о том, что специфическая антиостеопоротическая терапия может тормозить прогрессирование сосудистой кальцификации и улучшать эластические свойства сосудистой стенки [9].

В представленном обзоре обсуждаются патогенетические механизмы кальцификации и результаты экспериментальных и клинических исследований, направленных на изучение связи сосудистой

кальцификации, параметров сосудистой ригидности и прочности костной ткани.

Поиск литературы для систематизации накопленных данных был проведен в электронных базах данных: Scopus, Web of Science, PubMed, Cochrane Library.

### **Общие патофизиологические механизмы сосудистой кальцификации и остеогенеза**

Костные клетки происходят из разных клеточных линий: остеокласты (ОК), разрушающие костную ткань, берут начало от гемопоэтической миелоидной клетки-предшественницы. И макрофаги, мигрирующие в эндотелиальный слой и приводящие к дисфункции и формированию АСБ, тоже происходят из этой же клетки. Остеобласты (ОБ), формирующие костную ткань, и сосудистые гладкомышечные клетки (ГМК) происходят из мезенхимальной стволовой клетки. Одинаковое происхождение клеток обеспечивает сходство рецептурного аппарата и аффинность к одним и тем же белкам.

В настоящее время выделяют четыре типа сосудистой кальцификации в зависимости от локализации депозитов кальция: в интиме, меди, кальцификацию клапанов сердца и кальциевую артериопатию. Кальцификация интимы рассматривается как один из этапов АС, и ее развитию способствуют дислипидемия и провоспалительные факторы. Медиальная кальцификация (склероз Менкеберга) приводит к АС, результатом которого является снижение сосудистой эластичности. Локализация кальция может учитываться при проведении дифференциальной диагностики, поскольку известно, что отложение кальция в меди чаще встречается при ОП, сахарном диабете, гипервитаминозе D, артериальной гипертензии, хронической почечной недостаточности. Ведущим механизмом кальцификации меди является фенотипическая трансформация ГМК и эндотелиальных клеток. Доказано, что АС чаще поражаются КА и сонные артерии, медиакальцинозом — висцеральные артерии брюшной полости, артерии щитовидной и молочных желез, артерии нижних конечностей. В аорте с одинаковой частотой встречается как кальциноз интимы, так и меди. Кальцификация сосудов отличается гетерогенностью, поражая разные участки сосудистого русла и имея разную степень выраженности.

В отличие от ранних представлений о сосудистой кальцификации, как пассивном процессе, развивающемся вследствие старения, в современном понимании отложение кальция в сосудах происходит активно и напоминает костное формирование. В структуре сосудистого кальцификата обнаружены те же элементы, что и в костной ткани: соли кальция, коллаген I типа, фосфаты, связанные с гидроксиапатитом, костный морфогенетический белок (КМБ) и др. [10]. В костном ремоделировании

и кальцификации сосудистой стенки участвуют одни и те же вещества: белки, гормоны, микроэлементы, липопротеиды и витамины. Существенную роль в ассоциации костной и сосудистой патологии играет КМБ, относящийся к семейству трансформирующих факторов роста- $\beta$ , который индуцирует дифференцировку ОБ из мезенхимальных клеток и синтез коллагена. Кальцификация АСБ, происходящая в интиме, очень сходна с процессом эндохдральной оссификации, в то время как кальцификация меди (склероз Менкеберга) более близка к минерализации вновь образованного матрикса, не требует присутствия предшественников хондроцитов и центральная роль в этом отведена КМБ2 [11]. Матриксный гликопротеин (Gla — protein, МГП), относящийся к минерал-связывающим белкам, прямо подавляет минерализацию костной ткани, образуя комплекс с фетуином А или опосредовано, путем связывания с рецептором КМБ2, и ингибирует эктопическую кальцификацию. В клиническом исследовании пациентов с аортальным стенозом, низкая концентрация некарбоксилированного МГП в сыворотке сопровождалась увеличением индекса кальцификации (Агатстона) КА, степени кальцификации аорты и усилением дисфункции левого желудочка [12]. Другим важным элементом, имеющим отношение к обоим процессам, является остеопонтин (ОПН), представляющий собой гликопротеин, синтезируемый предшественниками ОБ и ОК, который связывается с гидроксиапатитом и кальцием, подавляя формирование кристаллов. При наличии кальциатов в сосудистой стенке у пациентов с высокой степенью стеноза брахиоцефальных артерий и высокой активностью коронарной болезни сердца (КБС) определяли высокую концентрацию ОПН в плазме крови, хотя до конца не ясно, какой именно эффект оказывал ОПН на формирование атеросклеротического поражения [13]. Неорганический фосфор необходим для нормальной минерализации матрикса и недостаточность его в крови способствует неполноценному формированию хрящевой и костной ткани. Гипофосфатемия часто встречается у пациентов с хроническим алкоголизмом. Напротив, высокая концентрация неорганического фосфора в крови стимулирует минерализацию матрикса и способствует эктопической кальцификации мягких тканей. Наиболее частой причиной гиперфосфатемии является хроническая почечная недостаточность, и преимущественно у пациентов с этой патологией наблюдается кальцификация сосудов [14].

Состояние костного обмена и отложение депозитов кальция в сосудистую стенку зависит от баланса между паратиреоидным гормоном (ПТГ) и D-гормоном. ПТГ оказывает прямое действие на ОБ путем связывания с рецептором к ПТГ-1,

одновременно индуцирует поступление кальция в сосудистые клетки и образование кальцификатов независимо от уровня кальция и фосфора в крови. Как эндотелиальные клетки, так и ГМК экспрессируют высокочувствительные рецепторы к активной форме витамина D<sub>3</sub>. По-видимому, активные метаболиты витамина D<sub>3</sub> оказывают разные эффекты на ГМК: индуцируют поступление кальция внутрь клетки и увеличение его внутриклеточной концентрации, повышают активность кальциевой аденозинтрифосфотазы и влияют на тонус артериальной клетки. В эксперименте на клетках человека было показано, что ГМК активно синтезируют 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -гидроксилазу, а ПТГ и эстрогены оказывают на ее экспрессию подавляющий эффект [15]. В последнее время пришли к выводу, что линия зависимости сосудистой кальцификации от уровня витамина D<sub>3</sub> в сыворотке крови имеет U-образную форму с низким риском при умеренных значениях 1,25(OH)D и высоким риском как при низких, так и высоких уровнях 1,25(OH)D [16].

Активно обсуждается участие витамина К как в кальцификации сосудистой стенки, так и в костном обмене. Недостаточность витамина К способствует васкулярной кальцификации и повышению риска КБС из-за неполного  $\gamma$ -карбоксилирования и снижения функции МГП. Наоборот, высокое содержание витамина К в пищевых продуктах: зелень, овощи зеленого цвета, растительное масло, мясо, сыр и яйца, или пищевых добавках снижает прогрессирование васкулярной кальцификации и улучшает артериальную эластичность [17]. В ряде исследований у пациентов с ОП и высоким риском переломов выявили недостаточное содержание витамина К в пище и низкий его уровень в крови.

Значительный прогресс в понимании процессов костного ремоделирования был достигнут с открытием цитокиновой receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand/receptor activator of nuclear factor kappa-B/osteoprotegerin (RANKL/RANK/OPG)-системы, играющей ключевую роль в созревании, дифференцировке и активации остеокластов [18]. В дальнейшем многими исследователями было установлено, что RANKL/RANK/OPG-система принимает активное участие в регуляции процессов ангиогенеза, неоваскуляризации и ремоделирования сосудистой стенки [19]. Более того, среди компонентов этой системы остеопротегерин (OPG) выдвигают на роль общего физиологического маркера ОП и АС [20]. Еще один цитокин — Оментин-1, синтезируемый клетками висцеральной жировой ткани, снижает формирование и созревание ОК путем стимуляции ОПГ и ингибции продукции RANKL, ОБ и, возможно, играет ключевую роль в поддержании баланса между формированием и резорбцией в костной ткани. Оментин-1 также подавляет активность щелочной фосфатазы, про-

дукцию остеокальцина и минерализацию костного матрикса. Уровень циркулирующего Оментин-1 в плазме крови колеблется в зависимости от степени ожирения: снижается при увеличении количества жировой ткани и снова может повышаться при снижении веса. В то же время, артериальная кальцификация позитивно ассоциируется с висцеральным ожирением, хотя механизмы этой связи остаются не ясными. В эксперименте продемонстрировано, что Оментин-1 играет протективную роль в регуляции атерогенеза и ингибирует кальцификацию ГМК [21].

#### **Регуляция костного ремоделирования системой RANKL/RANK/OPG**

Костный обмен характеризуется двумя сцепленными процессами — резорбцией и формированием, являющимися результатом взаимодействия костных клеток ОБ и ОК. ОБ играют ведущую роль в модуляции костного ремоделирования. Созревание и дифференцировка ОБ осуществляется под влиянием специфических факторов транскрипции: Cbfa1 (core-binding factor  $\alpha$ ), известный также как RUNX2 (runt related transcription factor) [22]. Рост и функциональная способность ОБ регулируются различными факторами роста, гормонами и цитокинами [23]. ОБ синтезируют костный матрикс и секретируют ряд биологически активных веществ, посредством которых влияют на созревание ОК в основном при помощи двух цитокинов: лиганда ядерного рецептора-активатора кВ (RANKL) и OPG в присутствии макрофагального колоний-стимулирующего фактора (M-CSF). Количество разрушенной костной ткани и степень снижения костной массы фактически зависит от баланса RANKL и OPG.

#### **Роль RANKL/RANK/OPG-системы в процессе кальцификации сосудов**

Кальцификация артериальных сосудов является важным патоморфологическим признаком ССЗ, а кальцификация АСБ — завершающей стадией атерогенеза. В одних исследованиях степень выраженности сосудистой кальцификации прямо коррелирует с наличием АСБ в сонных артериях, их нестабильностью и высоким риском развития инфаркта миокарда [24]. В других работах показано, что АСБ с плотной кальцинированной покрывкой более устойчива к разрывам по сравнению с бляшкой без отложений кальция. Кальцификация интимы является этапом в процессе развития АС, наряду с инфильтрацией в интиму моноцитов и Т-клеток, миграцией ГМК в область формирования АСБ. Активированные моноциты/макрофаги синтезируют и высвобождают провоспалительные цитокины, т.к. интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и другие,

способствующие образованию матриксных металлопротеиназ (ММП), которые играют существенную роль в дифференцировке и пролиферации клеток и могут быть причиной дестабилизации и разрыва АБС [25]. Продемонстрировано, что предшественники ОБ являются нормальными компонентами сосудистой стенки, наряду ГМК и эндотелиальными клетками. Происхождение этих клеток из одного ростка объясняет их способность экспрессировать специфические рецепторы, обладающие высоким сродством к основным регуляторным белкам остеогенеза и васкулогенеза: OPG, RANKL, КМБ-2,4, ОПН [19, 26].

Известно, что OPG синтезируется не только клетками костной ткани, но и клетками сердечно-сосудистой системы: миокардиоцитами, ГМК артерий и вен, эндотелиальными клетками сосудов. В то время как RANKL, RANK и ОК обнаруживаются только в зоне кальцификации меди, OPG экспрессируется в артериальной стенке и в физиологических условиях [27]. Результаты многочисленных экспериментальных исследований показали, что OPG выступает основным регулятором депонирования кальция в стенках артерий, однако может только предупреждать развитие кальцификации, но не способствует растворению сформированного кальцината. Маркеры воспаления, высвобождаемые макрофагами, в свою очередь стимулируют синтез OPG, способствующего снижению резорбции кости и сосудистой кальцификации [28].

Для осуществления нормального ремоделирования костной ткани и сосудистой стенки важна не столько концентрация RANKL и OPG в крови или в тканях, сколько соотношение двух цитокинов. В поддержании баланса этих белков важную роль играет трансформирующий фактор роста 1 (TGF- $\beta$ 1). Повышение концентрации RANKL в артериальных сосудах осуществляется также в результате ингибирующего воздействия TGF- $\beta$ 1 на экспрессию OPG. TGF- $\beta$ 1 действует разнонаправлено в сосудистой и костной тканях. В кости TGF- $\beta$ 1 способствует экспрессии OPG ОБ, который связываясь с RANKL, снижает его концентрацию и препятствует росту и дифференцировке ОК. В сосудистой стенке TGF- $\beta$ 1 повышает соотношение RANKL/OPG и как следствие RANKL, связываясь с рецептором на поверхности клеток эндотелия, стимулирует функцию ОБ и активирует процесс кальцификации [20].

В последнее время ряд исследователей выделяют катепсины (сериновые протеазы) как важные факторы развития ССЗ [29]. Активированные моноциты/макрофаги и пенистые клетки помимо воспалительных цитокинов и ММП, высвобождают катепсин К, концентрация которого наиболее высока в АБС и эндотелиальных клетках. Катепсин К, в свою очередь, играет большую роль в процессе адгезии,

**Рецепторы:**ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , CaSR, VDR**Цитокины и антагонисты цитокинов:**IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-4, IL-6, OPG, TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ **Протеины, ассоциированные с костной тканью:**Коллаген I $\alpha$ -1, матриксный Gla-протеин**Другие:**

ApoE, Klotho, Wnt signaling pathway

Рис. 1 Кандидаты генов для ОП, ассоциированные с АС.

миграции, активации моноцитов и последующего превращения в макрофаги. Катепсин К приводит к разрушению эластина внеклеточного матрикса, стабилизирующего АБС, что способствует ее разрыву и образованию тромба [30]. Также было продемонстрировано, что снижение высвобождения катепсина К макрофагами значительно замедляет процесс образования АБС. Приведенные результаты исследований дают основание полагать, что катепсин К играет важную роль в формировании атеросклеротического повреждения сосудов, стимулируя дифференцировку моноцитов в макрофаги. Примечательно, что катепсин К, вызывая деградацию коллагена интимы артерий и стимулируя разрастание АБС вплоть до разрыва, одновременно участвует и в разрушении костной ткани, осуществляемой ОК и в деструкции хрящевой ткани [31].

Полагают, что генетические факторы играют не менее важную роль в патогенезе АС и ОП, чем средовые. Идентификация генов-кандидатов позволит более глубоко изучить сходство патогенетических процессов и общие ФР ССЗ и ОП. Доказано, что некоторые гены, кодирующие хорошо известные факторы, ассоциированные с костной тканью, рецепторы и цитокины, вовлечены в патогенез обоих заболеваний (рисунок 1).

В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что  $\alpha$ - и  $\beta$ -эстрогеновые рецепторы экспрессируются на клетках костной ткани (ОБ и ОК) и костного мозга и кодируются соответственно генами *ESR1* и *ESR2*. Эстрогены действуют на кость за счет нормализации пролиферации и дифференцировки костных клеток. В ряде исследований были выявлены ассоциации между однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) *ESR1* и *ESR2* (включая *ESR1* PvuII и XbaI полиморфизмы) и риском остеопении. ER- $\alpha$  обнаружены в артериях здоровых женщин, в то время, как у женщин с КБС количество и экспрессия эстрогенных рецепторов были снижены [32].

Кальций-чувствительный рецептор (CaSR) вовлечен в регуляцию кальциевого гомеостаза. ОНП в *CARS* гене (A986S) ассоциируется с высоким уровнем кальция и ростом распространенности

КБС. С другой стороны ОНП были связаны с низкой МПК у пременопаузальных женщин. Во многих исследованиях полиморфизмы рецептора витамина D были ассоциированы с костной массой. Полиморфизм Cdx2 был связан с риском переломов позвонков, хотя это наблюдение не было подтверждено в крупном мета-анализе. Кроме этого, полиморфизм BsmI коррелировал с толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) и инфарктом миокарда, подтверждая возможную роль витамина D, как связующего звена между АС и ОП. Полиморфизм гена IL-6 — цитокина, ассоциирован с низкой МПК в предплечье у постменопаузальных женщин, а также с высоким артериальным давлением и повышением сердечно-сосудистого риска у мужчин. Полиморфизм генов-кандидатов ОПГ — A163G, T245G, ассоциирован с остеопоротическими переломами, а полиморфизм T950C и C 1181 связан с возрастанием риска КБС у мужчин. Мутации в гене коллагена I типа ассоциируются с низкой МПК и риском переломов. Кроме того, у индивидуумов с ОНП в COL1A гене (rs42524) выявили повышенную частоту инсульта и инфаркта миокарда. Вызывает интерес и *Klotho* ген, дефект в котором у мышей приводит к развитию АС и увеличению толщины КИМ. ОНП в этом гене (G395A) у людей одновременно ассоциировался с КБС и потерей МПК, будучи вовлеченным в патофизиологию снижения костной массы. Открытие у *Klotho* гена разных векторов влияния позволяет рассматривать его в качестве мишени для разработки новых терапевтических подходов в лечении ССЗ и костной патологии [33].

В последнее время активно изучается полиморфизм гена аполипопротеина E (*APOE*). Убедительно доказано, что он связан с гипертензией, АС и ССЗ. В ряде исследований полиморфизм *APOE* был ассоциирован с низкой МПК и риском переломов, однако в недавнем мета-анализе не удалось подтвердить независимую связь между полиморфизмами *APOE*, МПК и риском переломов [34].

В настоящее время проведено много клинических исследований, в которых была показана независимая от возраста ассоциация между кальцификацией сонных артерий, КА, брюшной аорты и снижением костной массы [35-38]. Причем в многолетних наблюдательных исследованиях, продолжающихся 9 лет и 25 лет (последнее — ветвь Фремингемского исследования), степень выраженности кальциноза аорты сильно коррелировала со степенью костных потерь [39, 40]. Наличие кальция в сонных артериях определяли с помощью ультразвукового исследования, а кальцификацию КА и аорты — на компьютерной томографии с использованием количественного Индекса Агатстона. Коронароангиография имеет крайне низкую чувствительность по выявлению кальциноза

КА и с этой целью не применяется. Согласно пилотному исследованию с участием 88 практически здоровых лиц, прогрессирование кальцификации КА происходит на 22-54% в год [41]. Результаты работы свидетельствовали в пользу мнения, что депозиты кальция в интима сосуда сами по себе могут индуцировать воспаление и дальнейшее прогрессирование кальцификации. Примечательно, что потери костной массы с возрастом >45 лет составляют 1% в год, а при развитии ОП достигают 3-5%.

Эстрогенный дефицит является общим медиатором в повреждении сосудистой и костной систем. Снижение концентрации эстрогенов при наступлении менопаузы играет важную роль. Ранее было отмечено, что нарастание кальцификации, как и снижение МПК, происходит более интенсивно у женщин в период менопаузы и ранней постменопаузы, по сравнению с женщинами в позднем постменопаузальном периоде. В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) выраженная кальцификация КА и аорты была выявлена у женщин с низкой МПК и сохранялась после поправки на возраст и ФР, а значимая ассоциация высокого кальциевого индекса, измеренного с помощью компьютерной томографии, с ОП отмечалась у мужчин и женщин [37]. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, была отмечена негативная корреляция между объемом костной ткани, оцененного при помощи костной биопсии, и кальциевым индексом в КА, которая не зависела от возраста и продолжительности нахождения на диализе [42]. Авторы считают, что профилактика потерь костной массы будет способствовать предотвращению сосудистой кальцификации у пациентов, находящихся на диализе.

На моделях животных и в наблюдательных исследованиях у людей показали, что ригидность сосудистой стенки не всегда является признаком раннего АС, и кальцификация медиальной оболочки артерий может быть важной детерминантой сосудистой жесткости. В последнее время значительно увеличилось количество исследований, где рассматриваются параметры сосудистой ригидности, такие как, скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) или индекс аугментации (ИА) в связи с МПК. В других исследованиях прослеживалась связь утолщения КИМ в сонных артериях с ОП. У японских женщин в постменопаузальном периоде, имеющих в анамнезе низкоэнергетические переломы, через 10 лет наблюдения толщина КИМ увеличилась значительно больше, чем у женщин без переломов [43]. В одномоментном исследовании, выполненном ранее, изучали связь между параметрами субклинического АС и сосудистой жесткости у женщин в постменопаузе в отсутствие клинических проявлений АС, заболеваний и приема препара-

ратов, способствующих снижению костной массы. Риск снижения костной массы и развития ОП достоверно возрастал в 2-4 раза при повышенных значениях толщины КИМ, ИА, СРПВ и при наличии АСБ в сонных артериях. Однако в многофакторном регрессионном анализе только ИА и толщина КИМ выступали независимыми ФР ОП, в то время как СРПВ и наличие АСБ вносили вклад в снижение МПК независимо от других факторов [44]. Независимая связь МПК с ИА, а не с СРПВ, по видимому, объясняется вовлечением мелких сосудов-артериол при ОП. Кроме этого, при исследовании связи показателей сосудистой жесткости и МПК с биологическими маркерами старения, короткие теломеры повышали вероятность утолщения КИМ в 10 раз и наличия жестких артерий в 5-7 раз. Несмотря на то, что короткие теломеры более чем в 2 раза чаще встречались у пациентов с низкой костной массой, в дальнейшем не был подтвержден независимый характер связи МПК и длины теломер. Результаты исследования свидетельствовали в пользу того, что ОП является возраст-ассоциированным заболеванием, а не процессом естественного старения [45].

В отличие от здоровых женщин в постменопаузе у здоровых мужчин  $\geq 55$  лет не было обнаружено ассоциаций между МПК и сосудистой жесткостью [46]. В другом исследовании у мужчин с гипертонической болезнью МПК негативно ассоциировалась с СРПВ и была расценена как предиктор сосудистой жесткости [47]. В ряде наблюдательных исследований у людей было установлено, что СРПВ не ассоциируется с толщиной КИМ и наличием некальцифицированных атером, однако была выявлена значимая связь между СРПВ и кальцифицированными АСБ при ультразвуковом исследовании. Существует предположение, что на жесткость сосудистой стенки влияет не количество АСБ, а их склонность к депонированию кальция.

Среди английских близнецов (395 — монозиготных и 504 — дизиготных) из Великобритании не было найдено связей между МПК позвоночника/проксимального отдела бедра и СРПВ/количеством АСБ в сонных и бедренных артериях и положительная, хотя и слабая корреляция между МПК и КИМ, которая сохранялась после поправки на тип близнецов и прием антигипертензивной терапии. Примечательно, что корреляция была значимо выше у монозиготных близнецов, чем у дизиготных, что предполагает влияние генетических факторов на эти связи. Наследственная детерминация формирования АСБ составила 5%, кальцификации АСБ — 61%, а снижения МПК бедра — 82%, МПК позвоночника — 77% [48]. Таким образом, артериальная кальцификация, как и МПК, в значительной степени имеют генетическую предрасположенность. Отсутствие генетической детерминации

некальцифицированной АСБ и ее связи с СРПВ свидетельствует о том, что кальцифицированная АСБ, по-видимому, не является следствием прогрессирования первичной атеромы, а представляет собой новый самостоятельный морфологический субстрат.

В исследовании [49] была подтверждена корреляция АС и ОП в общей популяции и одновременное прогрессирование деструктивных процессов в сосудистой и костной тканях, приводящих к фатальным и нефатальным сосудистым осложнениям и риску переломов. В другом исследовании те же авторы выявили выраженную корреляцию между МПК позвоночника и проксимального отдела бедра и СРПВ на каротидно-фemorальном сегменте, отражающую сосудистую жесткость. С помощью анализа ROC-кривых продемонстрировали, что МПК бедра выступала более весомым предиктором смертности от сердечно-сосудистых инцидентов, чем СРПВ [50].

## Заключение

В настоящее время убедительно показано, что кальцификация сосудистой стенки и АСБ происходит под влиянием различных факторов, принимающих участие и в костном ремоделировании. Сосудистый кальцификат независимо от локализации в сосудистой стенке (интима или медиа) состоит из тех же элементов, что и костная ткань. Накопление данных о связи АС и ОП в экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследованиях дает все больше оснований считать эти заболевания коморбидными из-за наличия общих патогенетических механизмов кальцификации АСБ, снижения эластичности артерий и потери костной массы. В клинических исследованиях показана обратная связь между показателями сосудистой жесткости и субклинического АС у здоровых женщин в перименопаузе. В то же время у здоровых мужчин в возрасте  $\geq 50$  лет подобной связи обнаружено не было, а обнаруживалась она только при наличии ССЗ или ФР, таких как гипертония.

Включение рентгеновской денситометрии наряду с методами оценки сосудистой жесткости и субклинического АС в стандарты диспансеризации женщин в перименопаузе позволит стратифицировать риски осложнений АС и ОП и рекомендовать профилактический прием препаратов, повышающих МПК и снижающих сосудистую ригидность. Наличие общей патогенетической основы ССЗ, обусловленных АС, и ОП могут способствовать открытию новых мишеней для одновременной терапии.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Hokus study of four ancient populations. *Lancet*. 2013;381(9873):1211-22. doi:10.1016/S0140-6736(13)60598-X.
- Zaki ME, Hussen FH, Banna RA. Osteoporosis among ancient Egyptians. *Int J Osteoarchaeol*. 2009;19:78-89.
- Vertkin AL. Comorbid patient. A guide for practitioners. М.: Эксмо.2015;5:84 p. ISBN: 978-5-699-83378-8. (In Russ.) Верткин А. Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо. 2015;5:84с. ISBN: 978-5-699-83378-8.
- Riefkohl EZ, Pharm D, Heather L, et al. Medication and falls in the Elderly: A review of the evidence and practical considerations. *P&T*. 2003;28(11):724-33.
- Lampropoulos CE, Papaioannou I, D'Cruz DP. Osteoporosis-a risk factor for cardiovascular disease? *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:587-98. doi:10.1038/nrrheum.2012.120.
- Bandeira E, Neves AP, Costa C, et al. Association between vascular calcification and osteoporosis in man with type 2 diabetes. *J Clin Densitom*. 2012;15:55-60. doi:10.1016/j.jocd.2011.07.002.
- Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, et al. Long-term Prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,243 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(18):1860-70. doi:10.1016/j.jacc.2006.10.079.
- Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, et al. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. *Am J Cardiol*. 2001;87(12):1335-9.
- Sanros LL, Cavalcanti TB, Bandeira FB. Vascular effects of bisphosphonates — a systematic review. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2012;5:47-54. doi:10.4137/CMED.S10007.
- Tintut Y, Demer LL. Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12: 555-60.
- Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286:686-96. doi:10.1152/ajpendo.00552.2003.
- Ueland T, Gullestad L, Dahl CP, et al. Undercarboxylated matrix Gla protein is associated with indices of heart failure and mortality in symptomatic aortic stenosis. *J Intern Med*. 2010;268:483-92. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02264.x.
- Kadoglou NP, Gerasimidis T, Golemati S, et al. The relationship between serum levels of vascular calcification inhibitors and carotid plaque vulnerability. *J Vasc Surg*. 2008;47:55-62. doi:10.1016/j.jvs.2007.09.058.
- Hruska KA, Mathew S, Lund R, et al. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74:148-57. doi:10.1038/ki.2008.130.
- Somjen D, Weisman Y, Kohen F, et al. 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$  hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation*. 2005;111:1666-71. doi:10.1161/01.CIR.0000160353.2792770.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-11. doi:10.1161/circulationaha.107706127.
- Shea MK, O'Donnell CJ, Hoffmann U, et al. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcification in older men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009;19:1799-807. doi:10.3945/ajcn.2008.27338.
- Sagalovsky S. Bone remodeling: cellular-molecular biology and cytokine RANK-RANK-OPG system and growth factors. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2013;3(1-2):36-43.
- Heymann MF, Herrison F, Dovaine JM, et al. Role of the RANK-RANK-OPG triad in calcification of the atheromatous plaques: comparison between carotid and femoral beds. *Cytokine*. 2012;58(2):300-6. doi:10.1016/j.cyto.2012.02.004.
- Caidachl K, Ueland T, Aukrust P. Osteoprotegerin: a biomarker with many faces. *Atherosclerosis, Thrombosis Vasc Biol*. 2010;30(9):1684-86. doi:10.1161/ATVBAHA.110.208843.
- Duan XY, Yuan M, Ma Y. Effect and mechanism of Omentin on the differentiation of osteoblasts into calcifying vascular smooth muscle cell. *Chin J Osteopor*. 2015;21(3):269-74.
- Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by RUNX2. *Osteoimmunology* 2010;658(1):43-9. doi:10.1007/978-1-4419-1050-95.
- Datta HK, Ng WF, Walker JA, et al. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol*. 2008; 61(5):577-87. doi:10.1136/jcp.2007.048868.
- Sage AP, Tintut J, Demer LL, et al. Regulatory mechanisms in vascular calcification. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(9):528-36. doi:10.1038/nrcardio.
- Agewall S. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015;36(34):121-2. doi:10.1093/eurheartj/ehi639.
- Demer LL, Tintut J. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation*. 2008;117(22): 2938-48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107743161.
- Crockett JC, Rodgers M J, Coxon FP, et al. Bone remodeling at a glance. *J Cell Sci*. 2011;124(7):991-8. doi:10.1242/jcs.063032.
- Pardoli E, Van Dijke P. TGF- $\beta$  signaling and cardiovascular disease. *Int J Biol Sci*. 2012;8(2):195-213. doi:10.7150/ijbs.3805.
- Bai L, Lutgens E, Heenemann S. Catepsins in atherosclerosis. Molecular and cellular mechanisms. Eds. Geprge S.J., Johanson J., Wiley-VCH Verlag, Weinheim 2010; 173-92.
- Hofnagel O, Robenek H. Catepsin K: boon or bale for atherosclerotic plaque stability. *Cardiovasc Res*. 2009;81(2):242-3. doi:10.1093/cvr/cvn343.
- Wilson SR, Petersilco C, Saftig P, et al. Catepsin K activity-dependent regulation of osteoclast actin ring formation and bone resorption. *J Biol Chem*. 2009;284(4):2584-90.
- Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest*. 2006;116(3):561-70. doi:10.1172/JCI27987.
- Debby den Uyl, Mike TN, Lilian HD, et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R5. doi:10.1186/ar3224.
- Peter I, Crosier MD, Yoshida M, et al. Associations of APOE gene polymorphisms with bone mineral density and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2011;4(22): 1199-209. doi:10.1007/s00198-010-1311-5.
- Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Relationship between carotid atherosclerosis and lumbar spine bone miner density in postmenopausal women. *Hypertens Res*. 2008;31:1191-7. doi:10.1291/hyres.31.1191.
- Frost ML, Grella R, Millasseau SC, et al. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif Tissue Int*. 2008;83:112-20. doi:10.1007/s00223-008-9153-2.
- Hyder LA, Allison MA, Wong N, et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol*. 2009;169:186-94. doi:10.1093/aje/kwn303.
- Choi SH, An JH, Lim S, et al. Lower bone mineral density is associated with higher coronary calcification and coronary plaque burdens by multidetector row coronary computed tomography in pre and postmenopausal women. *Clin Endocrinol*. 2009;71:644-65. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03535.x.
- Kiel DP, Kauppila L, Cupples LA, et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int*. 2001;68:271-6.
- Samelson EJ, Cupples LA, Broe KE, et al. Vascular calcification in middle-age and long-term risk of hip fracture: the Framingham Study. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1449-54. doi:10.1359/jbmr.070519.
- Budoff MJ, Raggi P. Coronary artery disease progression assessed by electron-beam computed tomography. *Am J Cardiol*. 2001;88(2A):46-50. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.035.
- Adragao T, Herberth J, Monier-Faugere MC, et al. Low bone volume — a risk factor for coronary calcification in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:350-5. doi:10.2215/CJN.01870408.
- 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;20:53-60. doi:10.1007/s00198-008-0633-z.
- 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;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;2:51-6. doi:10.1359/1728-8800-2016-2-51-56.
- Alikhanova NA, Skripnikova IA, Tkacheva ON, et al. Bone mineral density and vascular wall condition depending on the status of replicable cellular aging in postmenopausal women. *Osteoporosis and osteopathy*. 2015;3:12-6. (In Russ.) Алиханова Н. А., Скрипникова И. А., Ткачева О. Н. и др. Минеральная плотность кости и состояние сосудистой стенки в зависимости от статуса репликативного клеточного старения у женщин в постменопаузальном периоде. Остеопороз и остеопатия. 2015; 3:12-6.
- Kim LN, Jang HM, Kim SK, et al. Association of Arterial Stiffness and Osteoporosis in Healthy Men Undergoing Screening Medical Examination. *J Bone Metab*. 2014;21(2):133-41. doi:10.11005/jbm.2014.21.2.133.
- Xue-Song Li, Xui He, Yi lin-Shao, et al. Bone Mineral Density Is Negatively Associated With Arterial Stiffness in Men With Hypertension. *J Clin Hypertension*. 2016;11(18):1106-11. doi:10.1111/jch.12848.
- Cecelia M, Jiang B, Bevan L, et al. Arterial stiffness relates to arterial calcification but not to noncalcified atheroma in women. *JACC*. 2011;57(13):1480-6. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.079.
- Avramovski P, Avramovska M, Lasaverski M, et al. Femoral neck and spine bone mineral density-surrogate marker of aortic calcification in postmenopausal women. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(3):202-9. doi:10.5152/akd.2015.6016.
- Avramovski P, Avramovska M, Sikole A. Bone strength and arterial Stiffness Impact on Cardiovascular Mortality in a General Population. *J Osteopor*. Volume 2016; Article ID 7030272, 10 pages. doi:10.1155/2016/7030272.