

Клинико-биохимические маркеры прогрессирования коронарной кальцификации после планового коронарного шунтирования

Барбараш О. Л., Седых Д. Ю., Кашталап В. В., Хрячкова О. Н., Коков А. Н., Шибанова И. А.

Цель. Оценить связь различных клинических и биологических маркеров метаболизма костной ткани с прогрессированием кальциноза коронарных артерий (ККА) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в течение 5 лет после коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование были включены 111 мужчин с ИБС, госпитализированных для выполнения планового КШ. В предоперационном периоде всем пациентам выполнены центральное дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефальных артерий (БЦА), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) для оценки степени ККА по методу Агатстона (расчет коронарного кальциевого индекса — ККИ в единицах Агатстона — AU), денситометрия с определением минеральной плотности костной ткани шейки бедренной кости, поясничного отдела позвоночника и Т-критерия для них, лабораторная оценка основных биомаркеров костного метаболизма (кальция, фосфора, кальцитонина, остеоопонтина, остеокальцина, остеопротегерина (ОПГ), щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона). В динамике через 5 лет наблюдения после КШ определен витальный статус пациентов; повторно проведены ЦДС БЦА, МСКТ коронарного русла и параметры метаболизма костной ткани. В зависимости от наличия прогрессирования ККА (прирост ККИ >100 AU), пациенты разделены на две группы для выделения значимых биомаркеров и клинических факторов риска, ассоциирующихся с прогрессированием ККА.

Результаты. На протяжении 5 лет после КШ с 16 (14,4%) пациентами не удалось установить контакт, однако был оценен их витальный статус (были живы). В 4 (3,6%) случаях была зарегистрирована смерть (3 — от инфаркта миокарда, 1 — от инсульта); в 18 (19,7%) случаях выявлено развитие нефатальных “конечных точек”: рецидивирование стенокардии после КШ у 16 пациентов, инфаркт миокарда у 1 больного, выполнение экстренного стентирования по поводу нестабильной стенокардии в зоне коронарной артерии, не подвергавшейся КШ, у 1 пациента. Различий по частоте развившихся событий между группами с прогрессированием ККА и без него не выявлено. По данным МСКТ через 5 лет после КШ (выполнено 91 (81,9%) пациенту) прогрессирование ККА было выявлено у 60 (65,9%) больных. По результатам многофакторного анализа сформирована модель прогнозирования риска прогрессирования ККА, куда вошли: уровень катепсина К ниже 16,75 пмоль/л ($p=0,003$) и минеральная плотность костной ткани ниже $0,95 \text{ г/см}^3$ по денситометрии шейки бедренной кости перед проведением КШ ($p=0,016$); уровень ОПГ ниже $3,58 \text{ пг/мл}$ ($p=0,016$) в послеоперационном периоде через 5 лет после КШ.

Заключение. В течение 5 лет после КШ 65,9% пациентов мужского пола со стабильной ИБС имеют прогрессирование ККА, основными предикторами которого выступают низкий дооперационный уровень катепсина К ($<16,75 \text{ пмоль/л}$) и низкая минеральная плотность костной ткани ($<0,95 \text{ г/см}^3$) по данным денситометрии шейки бедренной кости, а также низкий уровень ОПГ ($<3,58 \text{ пг/мл}$) через 5 лет после КШ.

Ключевые слова: коронарный кальциноз, коронарное шунтирование, прогноз, остео-коронарная коморбидность, биомаркеры, катепсин К, остеопротегерин.

Отношения и деятельность. Исследование без спонсорства в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ “Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири”.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Седых Д. Ю. * — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7058-2008, Кашталап В. В. — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Хрячкова О. Н. — м.н.с. лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6620-5960, Коков А. Н. — к.м.н., зав. лабораторией лучевых методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7573-0636, Шибанова И. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8418-8140.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
md-sedih@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ККА — кальциноз коронарных артерий, ККИ — коронарный кальциевый индекс, КШ — коронарное шунтирование, МПКТ — минеральная плотность костной ткани, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОПГ — остеопротегерин, ПТГ — паратиреоидный гормон, ФК — функциональный класс, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Рукопись получена 05.04.2021

Рецензия получена 13.06.2021

Принята к публикации 20.06.2021



Для цитирования: Барбараш О. Л., Седых Д. Ю., Кашталап В. В., Хрячкова О. Н., Коков А. Н., Шибанова И. А. Клинико-биохимические маркеры прогрессирования коронарной кальцификации после планового коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4446. doi:10.15829/1560-4071-2021-4446

Clinical and biochemical markers of coronary artery calcification progression after elective coronary artery bypass grafting

Barbarash O. L., Sedykh D. Yu., Kashtalap V. V., Khryachkova O. N., Kokov A. N., Shibanova I. A.

Aim. To assess the relationship of various clinical and biological markers of bone metabolism with the progression of coronary artery calcification (CAC) in patients with stable coronary artery disease (CAD) within 5 years after coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. This single-center prospective observational study included 111 men with CAD who were hospitalized for elective CABG. In the preoperative period, all patients underwent duplex ultrasound of extracranial arteries (ECA) and multislice computed tomography (MSCT) to assess CAC severity using the Agatston score, as

well as densitometry with determination of bone mineral density in the femoral neck, lumbar spine and T-score for them. In all participants, the following bone metabolism biomarkers were studied: calcium, phosphorus, calcitonin, osteopontin, osteocalcin, osteoprotegerin (OPG), alkaline phosphatase, parathyroid hormone. Five years after CABG, ECA duplex ultrasound, MSCT coronary angiography and bone metabolism tests were repeated. Depending on CAC progression (>100 Agatston units (AU)), patients were divided into two groups to identify significant biomarkers and clinical risk factors associated with CAC progression.

Results. For 5 years after CABG, contact with 16 (14,4%) patients was not possible; however, their vital status was assessed (they were alive). Death was recorded in 4 (3,6%) cases (3 — due to myocardial infarction, 1 — due to stroke). In 18 (19,7%) cases, non-fatal endpoints were revealed: angina recurrence after CABG — 16 patients, myocardial infarction — 1 patient, emergency stenting for unstable angina — 1 patient. There were no differences in the incidence of events between the groups with and without CAC progression. According to MSCT 5 years after CABG (n=91 (81,9%)), CAC progression was detected in 60 (65,9%) patients. Multivariate analysis allowed to create a model for predicting the risk of CAC progression, which included following parameters: cathepsin K <16,75 pmol/L (p=0,003) and bone mineral density <0,95 g/cm³ according to femoral neck densitometry before CABG (p=0,016); OPG <3,58 pg/ml (p=0,016) in the postoperative period 5 years after CABG.

Conclusion. Within 5 years after CABG, 65,9% of male patients with stable coronary artery disease have CAC progression, the main predictors of which are low preoperative cathepsin K level (<16,75 pmol/L) and low bone mineral density (<0,95 g/cm³) according to femoral neck densitometry, as well as a low OPG level (<3,58 pg/ml) 5 years after CABG.

Keywords: coronary calcification, coronary artery bypass grafting, prognosis, osteo-coronary comorbidity, biomarkers, cathepsin K, osteoprotegerin.

Relationships and Activities. The work was carried out without sponsorship within the fundamental theme of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases “Multifocal atherosclerosis and comorbid conditions. Features of diagnostics, risk management in a large industrial region of Siberia”.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Barbarash O.L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Sedykh D.Yu.* ORCID: 0000-0001-7058-2008, Kashtalov V.V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Khryachkova O.N. ORCID: 0000-0002-6620-5960, Kokov A.N. ORCID: 0000-0002-7573-0636, Shibanova I.A. ORCID: 0000-0001-8418-8140.

*Corresponding author: md-sedih@mail.ru

Received: 05.04.2021 **Revision Received:** 13.06.2021 **Accepted:** 20.06.2021

For citation: Barbarash O.L., Sedykh D.Yu., Kashtalov V.V., Khryachkova O.N., Kokov A.N., Shibanova I.A. Clinical and biochemical markers of coronary artery calcification progression after elective coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4446. doi:10.15829/1560-4071-2021-4446

Согласно ранее проведенным экспериментальным исследованиям нарушения фосфорно-кальциевого обмена на фоне дефицита половоспецифичных гормонов могут инициировать констриктивное ремоделирование артерий [1]. Происходит это, в частности, за счет патологической минерализации интимы и меди коронарных артерий в проекции атеросклеротических бляшек [2, 3]. Наличие клинических признаков остеопороза или субклинических проявлений остеопенического синдрома у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) способствуют прогрессированию атеросклероза, начиная с самых ранних этапов атерогенеза [1-4]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что развитие сосудистой и клапанной кальцификации, остеопороза и атеросклероза могут быть опосредованы общими патофизиологическими механизмами, а также модулироваться одними и теми же биологическими маркерами [1, 2, 5, 6]. Такая концепция получила название “остео-коронарной коморбидности” [7].

Определение таких маркеров может быть эффективным инструментом для оценки риска прогрессирования атерокальциноза у больных, перенесших открытую реваскуляризацию миокарда, поскольку именно прогрессирующая кальцификация коронарных артерий (ККА) является одним из основных механизмов ухудшения результатов коронарного шунтирования (КШ) за счет вовлечения в процесс исходно нативных коронарных шунтов и индукции кальцификации шунтов *de novo* [8, 9]. В настоящее время ККА расценивается в качестве дополнительного показателя тяжести метаболической и органной коморбидности пациента с ИБС [10-14], а биологические маркеры, ассоциированные с прогрессированием ККА, привлекают внимание исследователей в качестве возможных инструментов ранней риск-метрии неблагоприятных исходов КШ.

Цель настоящего исследования — оценить связь различных клинических показателей и биологических маркеров метаболизма костной ткани с прогрессированием ККА у пациентов со стабильной ИБС в течение 5 лет после КШ.

Материал и методы

Протокол одноцентрового проспективного наблюдательного исследования был одобрен Локальным этическим комитетом учреждения в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. До включения в работу у всех пациентов было получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены 111 мужчин, госпитализированных с января по апрель 2011г в кардиологическое отделение с клинической картиной стабильной ИБС для проведения полной реваскуляризации миокарда методом КШ с применением искусственного кровообращения и без показаний для симультанных операций на других бассейнах. Критериями включения являлись: возраст 18-75 лет; наличие стабильной стенокардии не выше III функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Не включались в исследование пациенты с тяжелой сопутствующей патологией: онкологическими, ревматическими, эндокринными заболеваниями (за исключением сахарного диабета 2 типа); тяжелыми заболеваниями органов пищеварения и болезнями крови; тяжелой хронической обструктивной болезнью легких; алкоголизмом и наркоманией; синдромом длительной неподвижности; пациенты, принимающие глюкокортикостероиды дольше трех мес.; пациенты с IV ФК сердечной недостаточности;

а также лица, ранее переносившие коронарную реваскуляризацию в виде КШ. Для нивелирования влияния гендерных различий, обусловленных гормональным фоном, пациенты женского пола в исследование не включены.

КШ выполнялось с применением искусственного кровообращения с неппульсирующим кровотоком на фоне анестезиологического пособия по стандартной методике. Для миокардиальной протекции у 88% пациентов была использована кровяная холодовая кардиopleгия, у 12% — кустодиол. После реваскуляризации всем пациентам проводилась стандартная терапия согласно действующим клиническим рекомендациям. Общий клинико-анамнестический портрет больных представлен в таблице 1, следует подчеркнуть, что у всех пациентов на предоперационном этапе отсутствовали клинические признаки остеопороза [4, 10-16].

Медиана длительности наблюдения пациентов после КШ составила 4,2 (3-5) года. На протяжении госпитального периода всем больным выполнена стандартная программа обследования, в дополнение к которой до коронарной реваскуляризации и через 5 лет после нее проведены центральное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий, комплекс лабораторной диагностики, включающий определение биологических маркеров, характеризующих метаболизм костной ткани.

Содержание в крови пациентов кальция, фосфора, щелочной фосфатазы (ЩФ) оценивали на автоматическом биохимическом анализаторе KONELAB 320i (Thermo Scientific, Финляндия) с использованием коммерческого набора (BioSys, Германия). Диапазон нормальных значений пациентов для кальция был 2,15-2,6 ммоль/л, для фосфора — 0,9-1,9 ммоль/л, для ЩФ — 42-306 Ед/л. Определение кальцитонина в сыворотке больных произведено методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора реагентов Calcitonin ELISA (Biomerica, США) (референсные значения <30 пг/мл); остеокальцина — с применением реагентов N-MID™ Osteocalcin ELISA (IDS, США) (референсные значения 9,6-40 нг/мл); паратиреоидного гормона (ПТГ) — со стандартным набором DSL-10-8000 ACTIV 1-PHT (Diagnostic System Laboratories, США) (референсные значения 16-45 пг/мл); остеопротегерина (ОПГ) — с коммерческим набором реагентов Human Osteoprotegerin Instant ELISA (OPG, Biomerica, США) (референсные значения 30-200 пг/мл); остеопонтинна — с коммерческим набором OPN Enzo, США (референсные значения 2-32 нг/мл); катепсина К — с набором реагентов CATHEPSIN K (BIOMEDICA, США) (референсные значения до 2,37 пмоль/л). Следует отметить, что для исходного определения соответствия норм, заявленных производителями, и референсных показателей представленных биологических маркеров

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов с ИБС перед КШ (n=111)

Клинические характеристики	Значения
Мужской пол, n (%)	111 (100,0)
Возраст в годах, Me (LQ-UQ)	61 (55; 65)
Курение, n (%)	66 (59,5)
Артериальная гипертония, n (%)	101 (91,0)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	88 (79,3)
Перенесенный инфаркт мозга, n (%)	6 (5,4)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	20 (18,0)
Фракция выброса левого желудочка в %, Me (LQ-UQ)	57 (48; 63)
Стенозы сонных артерий >50%, n (%)	20 (18,0)
Индекс массы тела в кг/м ² , Me (LQ-UQ)	27,5 (24,8; 29,4)
Скорость клубочковой фильтрации в мл/мин/1,73 м ² , Me (LQ-UQ)	103 (85; 123)
Показатели по шкале EuroSCORE в баллах, Me (LQ-UQ)	8,8 (6,1; 10,4)
Балл по шкале Syntax, Me (LQ-UQ)	21,9 (20,0; 23,8)
Прием медикаментозной терапии по ИБС до КШ, n (%)	111 (100,0)

Примечание: Me — медиана, (LQ-UQ) — верхний и нижний квартили, n — количество обследованных.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование.

у потенциально здоровых лиц была взята контрольная группа из 25 добровольцев сходного возраста без диагноза ИБС и признаков остеопороза.

ККА в исследовании верифицировался методом нативной МСКТ с электрокардиографической синхронизацией, выполненной на томографе Somatom Sensation 64 (Siemens AG Medical Solution, ФРГ) с толщиной срезов в 3 мм и расчетом коронарного кальциевого индекса (ККИ) по Агатстону на мультимодальной рабочей станции Leonardo. При исходном выявлении признаков кальциноза его подразделяли по 4 степеням: 1-10 AU — минимальный, 11-100 AU — средний, 101-400 AU — умеренный, ≥401 AU — выраженный кальциноз. В качестве критерия прогрессирования в динамике коронарного кальциноза рассматривали прирост ККИ на 100 и выше AU.

Кроме того, на этапе предоперационного наблюдения проводился анализ минеральной плотности костной ткани (МПКТ) посредством двухэнергетической абсорбциометрии с помощью рентгеновского денситометра Excel XR-46 по минеральной плотности кости (г/см³) и показателям Т-критерия (количество стандартных отклонений от пика костной массы здоровой популяции в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника (тела I-IV позвонков)). Интерпретацию результатов по Т-критерию проводили, базируясь на рекомендации Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2007). Значение Т-критерия <-2,5 стандартного отклонения расценивалось как остеопороз, от -1,0 до -2,5 стандартного отклонения — как

Таблица 2

Дооперационные клиничко-анамнестические характеристики пациентов в зависимости от прогрессирования ККА в течение 5 лет после КШ (n=91)

Показатели	Пациенты с прогрессированием ККА (n=60)	Пациенты без прогрессирования ККА (n=31)	P
Возраст (лет), Me (LQ-UQ)	61 (56,5; 66)	59 (55; 65)	0,436
Стенокардия в анамнезе, n (%)	43 (71,67)	23 (74,19)	0,799
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	17 (28,33)	4 (12,90)	0,098
Артериальная гипертензия, n (%)	55 (91,67)	28 (90,32)	0,831
ИМТ >30 кг/м ² , n (%)	15 (25,00)	7 (22,58)	0,799
ХСН, n (%)	44 (73,33)	28 (90,32)	0,059
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	20 (33,33)	7 (22,58)	0,288
Инсульт, n (%)	3 (5,00)	3 (9,68)	0,395
Курение, n (%)	32 (53,33)	20 (64,52)	0,307
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	10 (16,67)	6 (19,35)	0,750
ФВ ЛЖ (%), Me (LQ-UQ)	58 (49; 63)	60 (52; 65)	0,412
Изолированное поражение КА, n (%)	9 (15,00)	4 (12,90)	0,787
Многососудистое поражение КА, n (%)	39 (65,00)	20 (64,52)	0,964
Syntax Score (баллы), Me (LQ-UQ)	24,5 (15; 33,5)	24 (16; 29)	0,801
T критерий шейки бедра, Me (LQ-UQ)	-1,97 (-2,50; -1,39)	-1,86 (-2,50; -1,16)	0,115
T критерий поясничного отдела позвоночника, Me (LQ-UQ)	-0,94 (-1,43; -0,12)	-0,9 (-1,33; -0,17)	0,377
МПКТ (г/см ³) по шейке бедра, Me (LQ-UQ)	0,86 (0,79; 0,93)	0,87 (0,80; 0,95)	0,152
МПКТ (г/см ³) по поясничному отделу позвоночника, Me (LQ-UQ)	0,99 (0,88; 1,13)	1 (0,90; 1,13)	0,216

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарная артерия, ККА — кальциноз коронарных артерий, МПКТ — минеральная плотность костной ткани, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Me — медиана, (LQ-UQ) — верхний и нижний квартили, n — количество обследованных, P — достоверность различий.

остеопению, от +2,5 до -1 стандартного отклонения — как нормальные показатели МПКТ.

Для определения наиболее значимых биомаркеров метаболизма костной ткани в прогрессировании кальцификации коронарного русла после КШ у всех пациентов были оценены развившиеся “конечные точки” (инфаркты миокарда (ИМ), рецидив стенокардии, экстренные коронарные стентирования), различия биомаркеров и традиционных клинических факторов риска. При невозможности повторного визита в исследовательский центр (16 (14,4%) случаев), в т.ч. в виду развития фатального исхода — 4 (3,6%) случаев: 3 — ИМ, 1 — инсульт, пациенты из последующего анализа исключались. Таким образом, оценка прогрессирования атерокальциноза с помощью повторного проведения МСКТ и центральное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий были проведены у 91 (81,9%) пациента.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью программы “SPSS 17” (США). Для анализа полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики с представлением результатов в виде медианы (Me) и квартилей (LQ-UQ) значений, а также выражением частоты встречаемости признака в % и абсолютных значениях (n). Проверка статистической гипотезы о нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения двух независимых групп по количествен-

ному признаку применен U-критерий Манна-Уитни. Качественные признаки сравнивали с помощью таблиц сопряженности и критерия χ^2 Пирсона. Модель предикторов прогрессирования ККА получена посредством регрессионного анализа с применением метода пошагового включения. Статистически значимыми выступали значения p в диапазоне <0,05.

Результаты

До операции у пациентов с ИБС медиана индекса ККИ составила 780,5 (625,3; 935,7) AU, через 5 лет после операции медиана индекса увеличилась до 1152,1 (882,6; 1421,6) AU (p=0,001). Следует отметить, что признаки тяжелого ККА (AU >400) отмечались на дооперационном этапе у 57,6% пациентов, тогда как через 5 лет наблюдения — у 72,9% (p=0,120) [13]. Пациенты с прогрессированием ККА в течение 5 лет после КШ составили группу из 60 (65,9%) человек; без прогрессирования ККА — 31 (34,1%) пациент. Индекс ККИ до реваскуляризации миокарда в группе без прогрессирования ККА составил 594,9 (195,6; 1175) AU, у пациентов с прогрессированием ККА исходно медиана индекса ККА была 603,5 (252,9; 983,5) AU (p>0,05); значения ККИ через 5 лет после КШ в этих группах составили: 548,2 (133,4; 1562) AU и 1286,8 (904; 2258,1) AU, соответственно (p=0,001).

В течение 5 лет наблюдения у 18 больных (19,7%) отмечено развитие нефатальных “конечных точек”.

Таблица 3

Динамика биомаркеров в общей группе пациентов (n=95)

Биомаркер	Единицы измерения	Значения до КШ		Значения в период 5 лет от КШ		P
		Me	(LQ-UQ)	Me	(LQ-UQ)	
Катепсин К	пмоль/л	4,84	(2,62; 7,31)	1145,00	(918,30; 1276,000)	0,001
Остеокальцин	нг/мл	18,99	(15,25; 31,18)	14,56	(7,23; 20,57)	0,001
Кальцитонин	мг/мл	8,41	(6,99; 12,96)	5,82	(3,8; 11,88)	0,001
ПТГ	пг/мл	39,37	(28,31; 56,50)	53,79	(37,04; 76,16)	0,010
Фосфор	ммоль/л	0,94	(0,81; 1,00)	0,94	(0,82; 1,10)	0,700
Кальций	ммоль/л	2,26	(2,10; 2,39)	2,30	(2,1; 2,47)	0,001
ЩФ	Ед/л	155,00	(63,00; 223,00)	23,79	(20,31; 31,12)	0,001
Остеопонтин	нг/мл	7,56	(4,66; 9,93)	28,95	(22,86; 40,81)	0,001
ОПГ	пг/мл	5,28	(2,25; 8,15)	3,60	(2,62; 6,62)	0,757

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, ОПГ — остеопротегерин, ПТГ — паратиреоидный гормон, ЩФ — щелочная фосфатаза, Me — медиана, (LQ-UQ) — верхний и нижний квартили, P — достоверность различий.

У 16 пациентов (9 (15%) случаев в группе прогрессирования коронарного кальциноза, 7 (22,6%) — без него) возобновилась клиника стенокардии II-III ФК ($p=0,368$), у 2 пациентов, не имевших прогрессирования ККИ, в одном случае развился ИМ ($p=0,162$), еще в одном случае выполнено экстренное стентирование коронарной артерии, ранее не подвергавшейся КШ ($p=0,162$) в связи с нестабильной стенокардией.

Значимых различий клинико-anamnestических характеристик до проведения КШ в группах пациентов с выявленным в последующем прогрессированием ККА и без него в исследовании получено не было (табл. 2).

Согласно результатам инструментальных исследований, у пациентов с прогрессированием ККА и без него в динамике отсутствовало значимое прогрессирование стенотических поражений церебральных артерий.

Через 5 лет после прямой реваскуляризации миокарда только 58 (63,7%) пациентов были привержены к приему статинов. При этом отсутствовали различия по доле некомплаентных больных в зависимости от факта прогрессирования ККИ (38 (63,3%) неприверженных пациентов в группе прогрессирования и 20 (64,5%) — без прогрессирования, $p=0,912$).

Согласно сравнению дооперационных значений биомаркеров костного метаболизма в общей группе пациентов ($n=95$) и их показателей, оцененных в динамике через 5 лет после КШ, было выявлено, что достоверные изменения значений разнонаправлены. Так, концентрации ПТГ, остеопонтин, кальция, катепсина К в период 5-летнего наблюдения возрастают, тогда как уменьшаются значения ЩФ, остеокальцина, кальцитонина (табл. 3).

При разделении пациентов в зависимости от прогрессирования ККА выявлено, что в обеих группах наблюдается достоверное повышение уровней катепсина К, ПТГ, остеопонтин; а также достоверное снижение уровней ЩФ и ОПГ (табл. 4). Однако в группе с прогрессированием ККА было выявлено снижение уровня остеокальцина через 5 лет после

КШ ($p=0,001$); динамики данного показателя в группе без прогрессирования выявлено не было.

С учетом большого количества факторов, способных потенцировать коронарную кальцификацию у пациентов с ИБС, перенесших КШ, выполнен регрессионный анализ, позволивший пошагово выделить наиболее значимые лабораторные и клинические предикторы прогрессирования коронарной кальцификации, оцененные по МСКТ. Пороговые значения для количественных показателей выбраны согласно уровню верхнего квартиля у пациентов, не имевших прогрессирования ККА в течение 5 лет от КШ. Выявлено, что с прогрессированием ККИ ассоциируются дооперационный уровень катепсина К $<16,75$ пмоль/л, снижение ОПГ до уровня $<3,58$ пг/мл в течение 5 лет после коронарной реваскуляризации, а также дооперационные значения минеральной плотности костной ткани шейки бедра $<0,95$ г/см³ (табл. 5).

Таким образом, в настоящем исследовании продемонстрировано, что прогрессирование кальцификации коронарных артерий в течение 5 лет после коронарной реваскуляризации при ИБС ассоциируется с исходно низкой минеральной плотностью костной ткани (без клинических признаков остеопороза у пациентов). Из всех биомаркеров метаболизма костной ткани только низкие дооперационные значения уровня катепсина К и низкий ОПГ через 5 лет после КШ показали свою связь с риском значимого прогрессирования ККА.

Обсуждение

Известно, что тяжелая ККА является неблагоприятным фактором, ассоциированным с развитием сосудистых событий и снижением качества жизни пациентов, перенесших открытую хирургическую реваскуляризацию миокарда [17]. Интерес к изучению феномена прогрессирования ККА проявляют различные мультидисциплинарные коллективы (кардиологи, интервенционные хирурги, сердечно-сосудистые хирурги, лучевые диагносты, терапевты, па-

Таблица 4

Динамика биомаркеров в зависимости от прогрессирования ККА (n=95)

При прогрессировании ККА							
Биомаркеры	До операции КШ			В течение 5 лет после КШ			P
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Катепсин К, пмоль/л	14,72	6,90	23,66	1136,50	918,85	1247,00	0,001
Остеокальцин, нг/мл	20,76	13,65	35,07	14,07	7,64	20,31	0,001
Кальцитонин, мг/мл	7,95	6,78	10,67	5,43	3,57	11,88	0,070
ПТГ, пг/мл	34,56	26,01	51,81	51,38	31,22	74,69	0,004
Фосфор, ммоль/л	0,94	0,81	1,03	0,97	0,83	1,09	0,108
Кальций, ммоль/л	2,26	2,09	2,46	2,24	2,10	2,37	0,896
ЩФ, Ед/л	68,00	50,00	186,00	23,26	19,72	31,01	0,001
Остеопонтин, нг/мл	5,14	4,36	8,48	30,03	21,97	41,83	0,001
ОПГ, пг/мл	110,10	68,96	175,74	5,63	2,45	8,39	0,001
Без прогрессирования ККА							
Биомаркеры	До операции КШ			В течение 5 лет после КШ			P
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Катепсин К, пмоль/л	10,27	5,71	16,75	1276,00	838,50	1353,00	0,003
Остеокальцин, нг/мл	18,58	15,55	26,28	19,43	7,14	24,26	0,657
Кальцитонин, пг/мл	9,27	7,49	15,21	6,73	5,82	11,88	0,075
ПТГ, пг/мл	30,69	24,18	55,91	68,02	44,32	78,90	0,017
Фосфор, ммоль/л	0,99	0,82	1,09	0,88	0,80	1,08	0,241
Кальций, ммоль/л	2,35	2,20	2,48	2,39	2,12	2,50	0,722
ЩФ, Ед/л	153,00	75,00	215,00	29,77	21,12	31,80	0,003
Остеопонтин, нг/мл	7,07	4,53	8,83	26,56	23,02	33,95	0,003
ОПГ, пг/мл	75,64	49,02	140,12	2,31	1,24	3,58	0,003

Сокращения: ККА — кальциноз коронарных артерий, КШ — коронарное шунтирование, ОПГ — остеопротегерин, ПТГ — паратиреоидный гормон, ЩФ — щелочная фосфатаза, Me — медиана, (LQ-UQ) — верхний и нижний квартили, P — достоверность различий.

Таблица 5

Модель риска прогрессирования коронарной кальцификации у пациентов с ИБС в течение 5 лет после КШ

Фактор риска	B	Стандартная ошибка	P
Уровень катепсина К до КШ <16,75 пмоль/л	0,013442	0,004416	0,003
Уровень остеопротегерина через 5 лет после КШ <3,58 пг/мл	0,024672	0,009997	0,016
Низкие значения МПКТ по данным денситометрии шейки бедра до КШ <0,95 г/см ³	0,78753	0,318160	0,016

Сокращение: КШ — коронарное шунтирование, МПКТ — минеральная плотность костной ткани.

тофизиологи), что обусловлено не только научным интересом к патофизиологии процесса прогрессирования ККА, но и практическими аспектами планирования эффективной реваскуляризации миокарда при наличии диффузного и дистального ККА [18].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что у 65,9% мужчин со стабильной ИБС на протяжении 5 лет после выполненного КШ по МСКТ обнаруживается прогрессирование ККА без значимых различий пациентов по исходным клиническим характеристикам.

В качестве наиболее часто упоминаемых в научной литературе факторов прогрессирования ККА рассматриваются эндокринные заболевания и метаболические нарушения (в т.ч. сахарный диабет, метаболический синдром), тяжелая почечная дисфункция, прием ряда лекарственных препаратов, общее старение

организма и генетическая предрасположенность [19]. Chuang TL, et al. в статье ссылаются на исследование Hyder J. A., в котором в качестве независимого предиктора развития ККА у мужчин и женщин указано наличие остеопороза [20], другой автор указывает связь степени снижения МПКТ и кальцификации структур сердца с женским полом [21]. Неоспоримой является связь остеопенического синдрома и кальцификации, которая может быть обусловлена наличием общих патофизиологических механизмов [22, 23]. Необходимо учитывать, что пациенты после КШ длительно принимают статины, что может приводить к прогрессированию ККА, при этом связь приема статинов с минеральной плотностью костной ткани до сих пор является предметом научных дискуссий [24].

Согласно данным литературы, для оценки прогрессирования ККА может быть использовано не только

определение динамических изменений ККИ с помощью МСКТ, но и проведение более “тонкой” морфологической характеристики кальцинатов коронарных артерий (тип, место расположения, объем, плотность) с помощью внутрисосудистых лучевых методов диагностики [25, 26]. Кроме того, перспективными для дальнейших исследований представляются результаты клинических и экспериментальных работ по выявлению биохимических маркеров прогрессирования ККА, однако их данные весьма противоречивы. Однако установлено, что минерализация артериальной стенки ассоциируется с выраженным дисбалансом молекул-активаторов и ингибиторов формирования кости и ограниченным влиянием матричных протеинов [27].

В нашем исследовании было выявлено, что прогрессирование ККА в течение 5 лет после КШ ассоциируется с низкими дооперационными значениями катепсина К (<16,75 пмоль/л) — основного активного фермента специфического семейства папаиноподобных цистеиновых протеаз [28, 29]. Согласно экспериментальным моделям, катепсин К участвует в дифференцировке остеокластов и адипоцитов, является ранним маркером ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса. Имеются результаты других исследований, показавших связь низких концентраций катепсина К с развитием атерокальциноза сонных артерий у крыс, подвергшихся баллонной ангиопластике [30, 31]. Известно также, что дефицит этого маркера чаще регистрируется у пациентов со стабильной ИБС при сравнении с больными острым коронарным синдромом [32-34]. В целом механизмы ауторегуляции уровня катепсина К на различных этапах атерогенеза на сегодняшний день изучены недостаточно [32].

Не менее интересна и представленная ассоциация факта прогрессирования ККА с низкими значениями ОПГ (<3,58 пг/мл), оцененных через 5 лет после КШ [35]. ОПГ физиологически является растворимым рецептором — “ловушкой” для провоспалительного цитокина семейства факторов некроза опухоли (RANKL) и экспрессируется остеобластами, клетками стромы, а также гладкомышечными клетками медиа артерий [36-38]. Функционально ОПГ является инги-

битором костной резорбции; его повышение, согласно Tschiderer L, et al., ассоциировано с атеросклерозом и риском сердечно-сосудистой смерти, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, при этом, согласно Esteghamati A, et al., уровень ОПГ коррелирует с тяжестью ИБС [39-42]. В экспериментальных и полученных нами данных продемонстрировано, что у пациентов со стабильной ИБС дефицит ОПГ является атрибутом остеопороза и патологической внекостной кальцификации [43], что согласуется с представленными в настоящем исследовании данными.

Дискуссионной остается полученная разнонаправленность изменений биомаркеров фосфорно-кальциевого и костного тканевого гомеостаза до КШ и их различная динамика через 5 лет после операции, что в целом свидетельствует о сложности гормональной регуляции минерального обмена и коронарной кальцификации. Выявленные низкие уровни катепсина К до КШ и ОПГ в течение 5 лет после КШ ассоциируются с прогрессированием ККА, что фокусирует внимание на возможности использования этих биомаркеров для рискметрии у пациентов с ИБС после КШ для прогнозирования тяжести развития последующих процессов ККА.

Заключение

65,9% мужчин с установленным диагнозом ИБС на протяжении 5 лет после открытой реваскуляризации миокарда имеют прогрессирование коронарной кальцификации, ассоциирующееся с низким дооперационным уровнем катепсина К <16,75 пмоль/л и сниженными дооперационными показателями минеральной плотности костной ткани <0,95 г/см³ по данным денситометрии шейки бедра, а также с низким уровнем остеопротегерина <3,58 пг/мл через 5 лет после КШ.

Отношения и деятельность. Исследование без спонсорства в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ “Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири”.

Литература/References

1. Sagalovski S, Richter T. Vascular calcification and osteoporosis: from understanding the unity of cellular and molecular mechanisms to the search for molecules as potential targets of therapy. *Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal*. 2016;1:81-92. (In Russ.) Сагаловски С., Рихтер Т. Кальцификация сосудов и остеопороз: от понимания единства клеточно-молекулярных механизмов к поиску молекул как потенциальных мишеней терапии. *Украинский кардиологический журнал*. 2016;1:81-92.
2. Rajamannan NM. Osteocardiology. Cardiac bone formation. Springer, 2018. p. 110. ISBN: 978-3-319-64994-8.
3. Polonskaya YaV, Kashtanova EV, Murashov IS, et al. Associations of osteocalcin, osteoprotegerin and calcitonin with inflammatory biomarkers in atherosclerotic plaques of the coronary arteries. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2016;162(12): 691-4. (In Russ.) Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Мурашов И.С. и др. Ассоциации остеокальцина, остеопротегерина и кальцитонина с воспалительными биомаркерами в атеросклеротических бляшках коронарных артерий. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;162(12):691-4.
4. Kashtalap VV, Khryachkova ON, Barbarash OL. “New” pathological continuum: hypogonadism, osteoporosis and calcifying atherosclerosis. General factors of formation and progression. *Ateroskleroz*. 2016;12(4):68-78. (In Russ.) Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. “Новый” патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. Общие факторы формирования и прогрессирования. *Атеросклероз*. 2016;12(4):68-78.
5. Pasterkamp G, den Ruijter HM, Libby P. Temporal shifts in clinical presentation and underlying mechanisms of atherosclerotic disease. *Nat. Rev. Cardiol*. 2017;14:21-9. doi:10.1038/nrcardio.2016.166.
6. Baralić M, Brković V, Stojanov V, et al. Dual roles of the mineral metabolism disorders biomarkers in prevalent hemodialysis patients: in renal bone disease and in vascular calcification. *J. Med. Biochem*. 2019;38(2):134-44. doi:10.2478/jomb-2018-0026.
7. Barbarash O, Zykov M, Kashtalap V, et al. Increased Serum Parathyroid Hormone, Osteocalcin and Alkaline Phosphatase Are Associated with a Long-Term Adverse

- Cardiovascular Outcome after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Diagnostics*. 2019;9(4):143. doi:10.3390/diagnostics9040143.
8. Barbarash LS, Shafranskaya KS, Kashtalap VV, et al. The role of multifocal atherosclerosis in development of unfavorable cardiovascular outcomes in patients after coronary bypass grafting. *Al'manah klinicheskoy meditsiny*. 2015;(38):19-26. (In Russ.) Барбараш Л.С., Шафранская К.С., Кашталап В.В. и др. Роль мультифокального атеросклероза в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Альманах клинической медицины*. 2015;(38):19-26. doi:10.18786/2072-0505-2015-38-19-26.
 9. Gaifulin RA, Sumin AN, Ivanov SV, et al. Survival after surgical treatment of patients with multifocal atherosclerosis in different age groups. *Kompleksnyye problemy serdchno-sosudistyh zabolevaniy*. 2017;6(2):618. (In Russ.) Гайфулин Р.А., Сумин А.Н., Иванов С.В. и др. Выживаемость после хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(2):618. doi:10.17802/2306127820172618.
 10. Barbarash OL, Lebedeva NB, Kokov AN, et al. Relationship between biochemical markers of bone metabolism, osteopenic syndrome and coronary atherosclerosis in men with stable coronary artery disease. *Ateroskleroz*. 2015;11(2):5-13. (In Russ.) Барбараш О.Л., Лебедева Н.Б., Коков А.Н. и др. Связь биохимических маркеров метаболизма костной ткани, остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз*. 2015;11(2):5-13.
 11. Barbarash OL, Semenov VYu, Samorodskaya IV, et al. Comorbid pathology in patients with coronary artery disease with coronary artery bypass grafting: the experience of two cardiac surgery centers. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):6-13. (In Russ.) Барбараш О.Л., Семенов В.Ю., Самородская И.В. и др. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(3):6-13. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-13.
 12. Barbarash OL, Zhidkova II, Shibanova IA, et al. The effect of comorbid pathology and age on hospital outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(2):58-64. (In Russ.) Барбараш О.Л., Жидкова И.И., Шибанова И.А. и др. Влияние коморбидной патологии и возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(2):58-64. doi:10.15829/1728-8800-2019-2-58-64.
 13. Kashtalap VV, Khryachkova ON, Barbarash OL. The clinical relevance of coronary calcification for the assessment of cardiovascular risk. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2016;1(22):5-14. (In Russ.) Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. Клиническая значимость коронарной кальцификации для оценки сердечно-сосудистого риска. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;1(22):5-14.
 14. Zыков MV, Khryachkova ON, Kashtalap VV, et al. Dynamics of coronary calcification and its relationship with the clinical course of coronary heart disease and osteopenic syndrome. *Kardiologiya*. 2019;59(4):12-20. (In Russ.) Зыков М.В., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В. и др. Динамика коронарной кальцификации и ее связь с клиническим течением ишемической болезни сердца и остеопеническим синдромом. *Кардиология*. 2019;59(4):12-20. doi:10.18087/cardio.2019.4.10247.
 15. Barbarash O, Lebedeva N, Kokov A, et al. Decreased cathepsin K plasma level may reflect an association of osteopenia/osteoporosis with coronary atherosclerosis and coronary artery calcification in male patients with stable angina. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(7):691-7. doi:10.1016/j.hlc.2016.02.002.
 16. Barbarash OL, Kashtalap VV, Zыков MV, et al. Relationship between osteopontin concentration and the severity of coronary atherosclerosis and osteopenic syndrome in men with stable coronary artery disease. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2016;4(25):40-8. (In Russ.) Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Зыков М.В. и др. Связь концентрации остеопонтинина с тяжестью коронарного атеросклероза и остеопенического синдрома у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;4(25):40-8.
 17. De Maria GL, Scarsini R, Adrian P, et al. Management of Calcific Coronary Artery Lesions Is it Time to Change Our Interventional Therapeutic Approach? *Am Coll Cardiol Interv*. 2019;12:1465-78. doi:10.1016/j.jcin.2019.03.038.
 18. Wagner BD, Grunwald GK, Hossein Almassi G, et al. Factors associated with long-term survival in patients with stroke after coronary artery bypass grafting. *J Int Med Res*. 2020;48(7):300060520920428. doi:10.1177/0300060520920428.
 19. Bourantas CV, Zhang YJ, Garg S, et al. Prognostic implications of severe coronary calcification in patients undergoing coronary artery bypass surgery: An analysis of the SYNTAX Study: Coronary Calcification and Prognosis in CABG. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2015;85(2):199-206. doi:10.1002/ccd.25545.
 20. Chuang TL, Chuang MH, Koo M, et al. Association of bone mineral density and trabecular bone score with cardiovascular disease. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2020;32(3):234-9. doi:10.4103/tcmj.tcmj_234_19.
 21. Chan JJ, Cupples LA, Kiel DP, et al. QCT Volumetric Bone Mineral Density and Vascular and Valvular Calcification: The Framingham Study: Bone density and vascular and valvular calcification. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30(10):1767-74. doi:10.1002/jbmr.2530.
 22. Lampropoulos CE, Papaioannou I, D'Cruz DP. Osteoporosis — a risk factor for cardiovascular disease? *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;8(10):587-98. doi:10.1038/nrrheum.2012.120.
 23. Villa-Bellosta R, Hamczyk MR, Andres V. Alternatively activated macrophages exhibit an anticalcifying activity dependent on extracellular ATP/pyrophosphate metabolism. *American Journal of Physiology — Cell Physiology*. 2016;310(10):788-99. doi:10.1152/ajpcell.00370.2015.
 24. Wang Z, Li Y, Zhou F, et al. Effects of Statins on Bone Mineral Density and Fracture Risk: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95(22):e3042. doi:10.1097/MD.0000000000003042.
 25. Shaw LJ, Narula J, Chandrashekar Y. The never-ending story on coronary calcium: is it predictive, punitive, or protective? *Am Coll Cardiol*. 2015;65:1283-5. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.
 26. Andrews J, Psaltis PJ, Bartolo BD, et al. Coronary arterial calcification: a review of mechanisms, promoters and imaging. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28:491-501. doi:10.1016/j.tcm.2018.04.007.
 27. Voropaeva AA, Falameeva OV, Sadovoy MA, et al. Proteases and their serum inhibitors in female Wistar rats after oophorectomy with the development of osteoporosis. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;6. (In Russ.) Ворopaева А.А., Фаламеева О.В., Садовой М.А. и др. Протеазы и их сывороточные ингибиторы у овариэктомизированных самок крыс Wistar при развитии остеопороза. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;6. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23768>. (20 Dec 2020).
 28. Sagalovsky S, Kunze P, Schönert M. The role of cytokine system RANKL-RANK-OPG and cathepsin K in the pathogenesis of osteoporosis: achievements and perspectives in the treatment of disease. *Klinicist*. 2012;6(2):9-16. (In Russ.) Сагаловски С., Кунце П., Шенерт М. Роль цитокиновой системы RANKL-RANK-OPG и катепсина K в патогенезе остеопороза: достижения и перспективы в лечении заболевания. *Клиницист*. 2012;6(2):9-16. doi:10.17650/1818-8338-2012-6-2-9-16.
 29. Drake MT, Clarke BL, Oursler MJ, et al. Cathepsin K Inhibitors for Osteoporosis: Biology, Potential Clinical Utility, and Lessons Learned. *Endocr Rev*. 2017;38(4):325-50. doi:10.1210/er.2015-1114.
 30. Dai R, Wu Z, Chu HY, et al. Cathepsin K: The Action in and Beyond Bone. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:433. doi:10.3389/fcell.2020.00433.
 31. Zhao H, Qin X, Wang S, et al. Decreased cathepsin K levels in human atherosclerotic plaques are associated with plaque instability. *Exp Ther Med*. 2017;14(4):3471-6. doi:10.3892/etm.2017.4935.
 32. Lotinun S, Ishihara Y, Nagano K, et al. Cathepsin K-deficient osteocytes prevent lactation-induced bone loss and parathyroid hormone suppression. *J Clin Invest*. 2019;129(8):3058-71. doi:10.1172/JCI122936.
 33. Fang W, He A, Xiang MX, et al. Cathepsin K-deficiency impairs mouse cardiac function after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2019;127:44-56. doi:10.1016/j.yjmcc.2018.11.010.
 34. Osawa Y, Semba RD, Fantoni G, et al. Plasma proteomic signature of the risk of developing mobility disability: A 9-year follow-up. *Aging Cell*. 2020;19:e13132. doi:10.1111/acel.13132.
 35. Golovkin AS, Kokov AN, Masenko V, et al. Markers of calcium and phosphate metabolism and osteopenic syndrome in patients with coronary artery disease. *Panminerva Med*. 2016;58(4):253-62.
 36. Kostina DA, Uspensky VE, Semenova DS, et al. Molecular mechanisms of vascular calcification. *Translyacionnaya medicina*. 2020;7(1):6-21. (In Russ.) Костина Д.А., Успенский В.Е., Семенова Д.С. и др. Молекулярные механизмы сосудистой кальцификации. *Трансляционная медицина*. 2020;7(1):6-21. doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-6-21.
 37. Qin S, Zhang Q, Zhang L. Effect of OPG gene mutation on protein expression and biological activity in osteoporosis. *Exp Ther Med*. 2017;14(2):1475-80. doi:10.3892/etm.2017.4712.
 38. Goumans MJ, Zwijsen A, Ten Dijke P, et al. Bone Morphogenetic Proteins in Vascular Homeostasis and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(2):a031989. doi:10.1101/cshperspect.a031989.
 39. Tschiderer L, Willeit J, Schett G, et al. Osteoprotegerin concentration and risk of cardiovascular outcomes in nine general population studies: Literature-based meta-analysis involving 26,442 participants. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183910. doi:10.1371/journal.pone.0183910.
 40. Esteghamati A, Sheikhabahaei S, Hafezi-Nejad N, et al. Serum osteoprotegerin in relation to metabolic status, severity, and estimated risk of subsequent coronary heart disease. *Arch. Iran. Med*. 2014;9(17):596-601.
 41. Tavintharan S, Pek LT, Liu JJ, et al. Osteoprotegerin is independently associated with metabolic syndrome and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Diab. Vasc. Dis. Res*. 2014;5(11):359-62. doi:10.3748/wjg.v24.i19.2073.
 42. Pesaro AE, Katz M, Liberman M, et al. Circulating osteogenic proteins are associated with coronary artery calcification and increase after myocardial infarction. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202738. doi:10.1371/journal.pone.0202738.
 43. Zhang R, Liu J, Yu S, et al. Osteoprotegerin (OPG) Promotes Recruitment of Endothelial Progenitor Cells (EPCs) via CXCR4 Signaling Pathway to Improve Bone Defect Repair. *Med Sci Monit*. 2019;25:5572-9. doi:10.2659/MSM.916838.