

РАННИЕ МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ, И ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У ЖЕНЩИНЫ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

М.А. Колчина, О.В. Косматова, В.Е. Новиков, И.А. Скрипникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России; Россия, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Контакты: Мария Александровна Колчина MKolchina@gnicpm.ru

Цель исследования — продемонстрировать ассоциацию показателей субклинического атеросклероза и сосудистой ригидности со снижением костной массы у пациентки в постменопаузе без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза.

Материалы и методы. Пациентка О., 64 лет, обследована в Национальном медицинском исследовательском центре профилактической медицины в рамках программы «Комплексная оценка суммарных рисков и ранних доклинических маркеров осложнений остеопороза и атеросклероза». Жалоб при опросе не предъявляла. Выполнены лабораторные исследования: определение параметров липидного спектра, кальций-фосфорного обмена, маркера костной резорбции — СТХ (β -crosslaps), уровней витамина D, паратиреоидного гормона.

В ходе инструментальных исследований проведены двухэнергетическая рентгеновская денситометрия позвоночника и шейки бедра, ультразвуковое исследование сонных артерий, апplanationная тонометрия, мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с определением кальциевого индекса.

Результаты. При амбулаторном обследовании по данным денситометрии выявлено снижение минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости, соответствующее остеопорозу, при ультразвуковом исследовании сонных артерий — наличие атеросклеротических бляшек, по результатам мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий — коронарный кальциноз, по данным апplanationной тонометрии — повышение жесткости аорты.

Заключение. Данный клинический случай является примером раннего обнаружения доклинических признаков атеросклероза и остеопороза, а также повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В связи с высокой частотой диагностики субклинического атеросклероза у женщин в начале постменопаузы целесообразно в этом периоде проводить исследование состояния сосудистой стенки. Выявление признаков сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза служит поводом для оценки риска переломов с использованием калькулятора FRAX® и при необходимости — направления на рентгеновскую денситометрию с целью диагностики снижения костной массы. Предложенный алгоритм действий может способствовать раннему выявлению сердечно-сосудистых заболеваний и одновременно улучшению оценки риска переломов.

Ключевые слова: остеопороз, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, кальцификация коронарных артерий, атеросклеротическая бляшка, менопауза, минеральная плотность кости, сосудистая ригидность, сердечно-сосудистый риск, риск переломов

Для цитирования: Колчина М.А., Косматова О.В., Новиков В.Е., Скрипникова И.А. Ранние маркеры сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, и остеопоротических переломов у женщины в постменопаузе (клинический случай). Клиницист 2019;13(3-4):53-8.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-53-58

EARLY MARKERS OF ATHROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASES AND OSTEOPOROTIC FRACTURES IN A POSTMENOPAUSAL WOMAN (CLINICAL CASE)

M.A. Kolchina, O.V. Kosmatova, V.E. Novikov, I.A. Skripnikova

National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia; 10 Petroverigskiy Pereulok, Moscow 101990, Russia

The aim to demonstrate that subclinical atherosclerosis and vascular rigidity in a postmenopausal patient without clinical signs of cardiovascular disease and osteoporosis are connected with a decreased bone mass.

Materials and methods. Patient O., 64 years old, was examined at the National Medical Research Center for Preventive Medicine within the program "Comprehensive assessment of total risks and early preclinical markers of osteoporosis and atherosclerosis complications". No complaints during the examination were revealed. Laboratory tests were performed to evaluate blood lipids level, calcium-phosphorus metabolism, determine marker of bone resorption — СТХ (β -crosslaps), measure levels of vitamin D and parathyroid hormone.

Instrumental examinations included dual-energy x-ray absorptiometry of the spine and femoral neck, carotid ultrasound, applanation tonometry, multispiral computed tomography of coronary arteries with calcium score determination.

Results. During outpatient examination, densitometry revealed decreased bone mineral density in the lumbar spine and in the femoral neck, corresponding to osteoporosis, carotid ultrasound identified atherosclerotic plaques, multispiral computed tomography of coronary arteries – coronary calcification, applanation tonometry – increased aortic stiffness.

Conclusion. The clinical case is an example of early-detected preclinical signs of atherosclerosis and osteoporosis, as well as an increased risk of cardiovascular complications. Due to the high frequency of subclinical atherosclerosis, vessel wall state should be examined in women at the beginning of postmenopause. Signs of vascular stiffness and subclinical atherosclerosis give occasion to assess risk of fractures using the FRA^X® calculator and, if necessary, to diagnose bone mass loss using X-ray densitometry. Proposed algorithm can contribute to the early detection of cardiovascular diseases and at the same time improve fracture risk assessment.

Key words: osteoporosis, atherosclerosis, cardiovascular diseases, coronary artery calcification, atherosclerotic plaque, menopause, bone mineral density, vascular rigidity, cardiovascular risk, fracture risk

For citation: Kolchina M.A., Kosmatova O.V., Novikov V.E., Skripnikova I.A. Early markers of atherosclerotic cardiovascular diseases and osteoporotic fractures in a postmenopausal woman (clinical case). *Klinitsist = The Clinician* 2019;13(3–4):53–8. (In Russ.).

Введение

В связи с увеличением средней продолжительности жизни растет количество возрастзависимых заболеваний, которые сочетаются и имеют общие патогенетические основы. В настоящее время становится все больше публикаций по эпидемиологическим, клиническим и экспериментальным исследованиям, свидетельствующих, что остеопороз (ОП), кальцификация аорты, коронарных артерий и клапанов сердца, а также атеросклеротическое поражение сосудов – взаимосвязанные патологические процессы. Выявлены общие факторы риска, имеются убедительные доказательства взаимосвязи между клиническими и субклиническими признаками атеросклероза (АС) и ОП, которые обусловлены участием ряда общих белков и других субстанций – микроэлементов, гормонов, липопротеидов и витаминов – в развитии этих заболеваний [1]. В экспериментальных исследованиях показано, что сосудистая стенка и костная ткань имеют ряд общих морфологических и молекулярных характеристик и свойств, а кальцификат, локализующийся в атеросклеротической бляшке (АСБ) или медиальной оболочке сосудов, состоит из тех же компонентов, что и костная ткань [2]. Еще в конце 1990-х годов было показано, что в стенке артерии, пораженной АС, имеются предшественники остеобластов, которые обладают способностью синтезировать костный матрикс [3]. Недавно обнаруженная цитокиновая система RANK/RANKL/OPG играет ведущую роль в костном ремоделировании и выполняет очень важную функцию в регуляции сосудистой кальцификации [4].

Ткань, сходная с костной, была идентифицирована в кальцифицированных бляшках, а костные клетки обнаружены в артериальной стенке, что позволяет предполагать трансдифференцировку эндотелиальных клеток в остеобласты [5]. Остеокластоподобные клетки также были продемонстрированы в кальцифицированных артериях [6]. Представлено немало клинических исследований, подтверждающих ассоциацию между

ОП и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), обусловленными АС, прежде всего с использованием суррогатных маркеров заболеваний (кальцификации аорты или коронарных артерий) или параметров сосудистой жесткости и минеральной плотности кости (МПК) [7–9]. Известно, что при кальцификации атеросклеротического поражения сосудов значительно увеличивается риск сосудистых осложнений – инфаркта миокарда, инсульта, ухудшаются исходы хирургических операций на сосудах [10]. Необходимо отметить, что повышение сосудистой жесткости было отмечено и у молодых людей до 40 лет, что сопровождалось при проспективном наблюдении высокой частотой ишемического инсульта [11]. Доклинические изменения сосудистой стенки и потеря костной массы зачастую начинаются за несколько десятилетий до их манифестации и проявляются уже серьезными осложнениями, приводящими к инвалидизации и смерти. Оба процесса могут протекать длительно и с разной скоростью, поэтому очень сложно установить причинно-следственные связи между ними.

В настоящее время для стратификации высокого риска будущих сердечных событий используется оценка коронарного кальция или кальциевого индекса (КИ) по шкале Агатстона с применением мультиспиральной компьютерной томографии. Ряд авторов отмечают корреляцию между снижением МПК и депонированием кальция в аорте, образованием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, увеличением кальциноза коронарных артерий по данным компьютерной томографии [12–15].

В статье представлена история болезни, демонстрирующая развитие коморбидных заболеваний сердечно-сосудистой и костной систем до развития клинических проявлений у женщины в постменопаузе. Пациентка была обследована в Национальном медицинском исследовательском центре профилактической медицины в рамках программы «Комплексная оценка суммарных рисков и ранних доклинических маркеров осложнений

ОП и АС». В исследование включали женщин старше 45 лет с естественной или хирургической менопаузой в анамнезе.

При включении в исследование исключались следующие заболевания и состояния:

1. Все клинические проявления АС: наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, перенесенных нарушений мозгового кровообращения, транзиторной ишемической атаки, установленного АС периферических артерий, гемодинамически значимые поражения клапанного аппарата сердца.
2. Установленный диагноз артериальной гипертензии II и III степени (постоянный прием антигипертензивных препаратов).
3. Заболевания, вызывающие вторичный ОП: эндокринные (сахарный диабет 1-го типа, первичный гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, синдром Кушинга, болезнь Аддисона, гиперпролактинемия), болезни крови (множественная миелома, системный мастоцитоз, лимфома, лейкоз, пернициозная анемия), воспалительные ревматические заболевания (анкилозирующий спондилит, полимиозит/дерматомиозит, системная красная волчанка), заболевания желудочно-кишечного тракта (мальабсорбция, болезнь Крона), хроническая почечная недостаточность, состояние после пересадки органов.
4. Злокачественные заболевания.
5. Прием препаратов, влияющих на костный обмен (менопаузальная гормональная терапия, глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, средства для лечения ОП).
6. Регулярный (более полугодом) прием препаратов, влияющих на параметры сосудистой жесткости и МПК (статины, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента), только на сосудистую жесткость (антагонисты кальция, таблетированные сахароснижающие препараты, препараты магния).
7. Оперативные вмешательства на позвоночнике и тазобедренных суставах, сопровождающиеся установкой металлоконструкций.

Клинический случай

Пациентка О., 64 лет, при опросе жалоб не предъявляла. Из анамнеза жизни известно, что менопауза началась с 55 лет, естественная. Менопаузальную гормональную терапию не принимала. Наследственность по переломам и ССЗ неотягощена, низкоэнергетических переломов не было. Вредные привычки отрицает: не курит, алкоголь не употребляет. В течение всей жизни потребляла недостаточное количество кальция и витамина D, поскольку не любит и мало употребляет молочные продукты и рыбу. Поскольку пациентка гуляет по 30 мин и занимается гимнастикой в течение 15–20 мин ежедневно, ее физическая активность расценена как достаточная. Сопутствующие заболевания: варикозная болезнь нижних конечностей.

При осмотре: осанка правильная, при измерении роста может прислониться к стадиометру четырьмя точками: пятками, ягодицами, лопатками и затылком. Рост 161 см, масса тела 61,5 кг, индекс массы тела 23,6 кг/м², максимальный рост в молодом возрасте (25 лет) был 163 см. Окружность талии 74 см. Кожные покровы чистые, подкожная жировая клетчатка развита нормально. Отеков нет. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения, 67 уд/мин, артериальное давление 130/80 мм рт. ст. на обеих руках. По результатам электрокардиографического исследования: синусовый ритм, промежуточное положение электрической оси сердца. Конфигурация QRS без патологических отклонений от возрастной нормы. При эхокардиографии выявлены минимально выраженное уплотнение корня аорты, митральная регургитация II степени, нарушение диастолической функции левого желудочка по I-му типу.

Риск сердечно-сосудистых событий в течение ближайших 10 лет с использованием электронной версии шкалы SCORE для стран с высоким риском ССЗ составил 5,47 % (высокий риск). 10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов, оцененная с помощью калькулятора FRAX®, составила 12 %, перелома проксимального отдела бедра – 2 % (умеренный риск).

Исследование МПК проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с применением аппарата Hologic (Delphi W) в поясничных позвонках (L1–L4) и проксимальном отделе бедренной кости. Оценка результатов – как в абсолютных значениях г/см², так и в величинах стандартного отклонения (SD) от пика костной массы (t-критерий Стьюдента). На денситометрии выявлено снижение МПК (по t-критерию) в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) до –3,1 SD; в проксимальном отделе бедренной кости (Total hip) до –0,8 SD; в шейке бедренной кости (neck) до –2,5 SD. Диагноз остеопении устанавливали согласно критериям Всемирной организации здравоохранения при значениях t-критерия от –1 до –2,4 SD, диагноз ОП – при –2,5 SD и ниже.

Ультразвуковое исследование сонных артерий проводили в В-режиме линейным датчиком ультравысокого разрешения 17–5 МГц (прибор IU22 фирмы Philips, Нидерланды). Визуализированы: дистальный отдел плечевого ствола, проксимальные (до отхождения позвоночных артерий) сегменты подключичных артерий, общие сонные артерии (ОСА) на всем протяжении, наружные сонные артерии (НСА) в проксимальных отрезках, внутренние сонные артерии в экстракраниальных отделах, позвоночные артерии, сегменты V₁ и V₂). Толщина комплекса интима–медиа по задней стенке дистальнее бифуркации ОСА от 1,2 мм до 1–1,5 см, дифференцировка на слои местами нарушена. Справа по задней стенке бифуркации ОСА с распространением на устье НСА на протяжении ~1,4–1,5 см визуализируется средней гомогенности АСБ, с ровной поверхностью, с крышкой, стенозирующая просвет до 30–35 %. Слева по латеральной

полуокружности бифуркации ОСА с распространением на внутренние сонные артерии и захватом устья НСА на протяжении ~1,5–1,7 см визуализируется гетерогенная АСБ, с ровными контурами, с покрывкой, стенозирующая просвет ОСА до 30–35 %, устья внутренних сонных артерий до 25–30 % и устья НСА до 20–25 %. По задней стенке бифуркации плечевого ствола с захватом устья подключичных артерий расположена локальная АСБ средней эхогенности, с ровной поверхностью, с покрывкой, стенозирующая просвет до 20 % (рис. 1).

Визуализацию и количественное определение кальция в коронарных артериях проводили методом мультиспиральной компьютерной томографии на компьютерном томографе Optima™ CT660 (GE Healthcare) в пошаговом режиме. Толщина среза – 0,75 мм. Для оценки степени кальцификации коронарных артерий использовали КИ Агатстона, основанный на изучении коэффициента рентгеновского поглощения и площади кальциатов. Общий КИ вычисляется как сумма индексов на всех томографических срезах. У данной пациентки определялись кальциаты в передней нисходящей левой коронарной артерии объемом 67 мм³, КИ 190 ед., в огибающей левой коронарной артерии – 23 мм³, КИ 74 ед. В правой коронарной артерии – кальцинированные бляшки объемом 61 мм³, КИ 85 ед. Суммарный КИ – 349 ед., что соответствует умеренно выраженному кардиоваскулярному риску (рис. 2).

По данным аппланационной тонометрии, выполненной на приборе SphugtoCor (Австралия), индекс аугментации с поправкой на пульс составил 49 % (референсное значение индекса для женщины 64 лет – 20–43 %), скорость пульсовой волны – 13,5 м/с (в норме до 10 м/с).

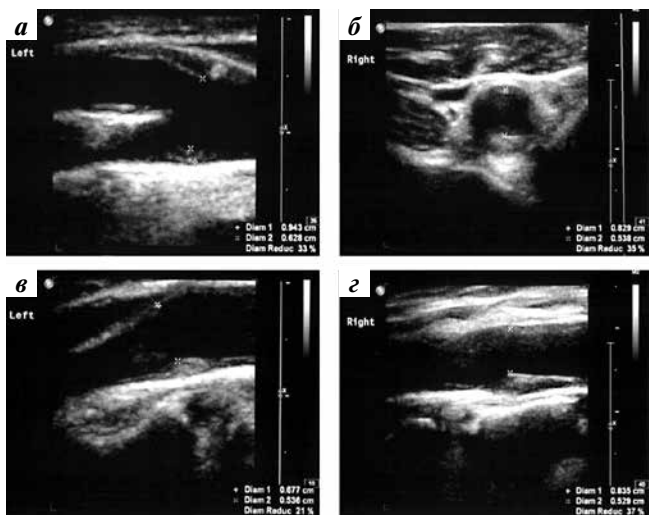


Рис. 1. Ультразвуковое исследование сонных артерий: а – бифуркация левой общей сонной артерии; б – бифуркация правой общей сонной артерии (поперечный срез); в – устье левой наружной сонной артерии; г – бифуркация правой общей сонной артерии (продольный срез)

Fig. 1. Carotid ultrasound: а – bifurcation of the left common carotid artery; б – bifurcation of the right common carotid artery (cross section); в – ostium of the left external carotid artery; г – bifurcation of the right common carotid artery (longitudinal section)

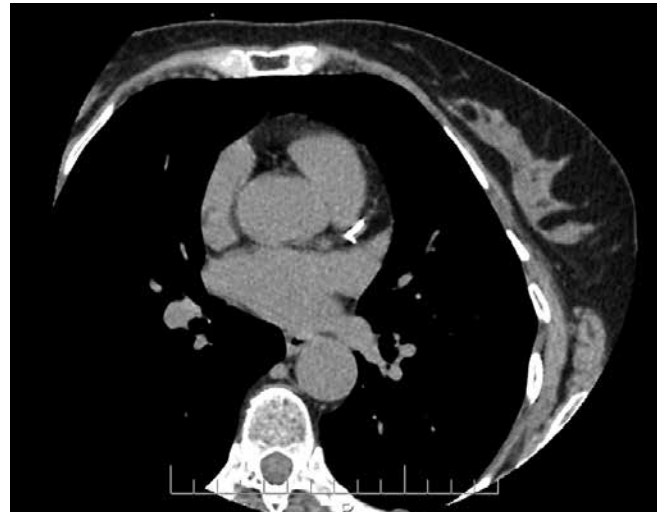


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с определением кальциевого индекса

Fig. 2. Multispiral computed tomography of coronary arteries with coronary artery calcium scoring

Таким образом, скорость распространения пульсовой волны и индекс аугментации соответствуют повышенной жесткости аорты для данной возрастной группы. Результаты лабораторных анализов представлены в таблице.

В ходе лабораторного обследования выявлены недостаточность витамина D, повышенный уровень паратиреоидного гормона (ПТГ), гиперлипидемия типа IIb.

С целью коррекции недостаточности витамина D и лечения ОП была проведена терапия насыщающими дозами витамина D с последующим переходом на поддерживающие дозы, назначены пероральные бисфосфонаты.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует сочетанное развитие ригидности сосудистой стенки, наличие множественных АСБ с депонированием в них кальция и снижение костной массы у женщины с почти десятилетней длительностью постменопаузы.

Помимо изменений со стороны сосудистой стенки и костной массы были выявлены недостаточность витамина D и повышенный уровень ПТГ, который расценен как вторичный гиперпаратиреоз на фоне гиповитаминоза D. ПТГ и витамин D являются основными регуляторами обмена кальция в организме. Состояние костного обмена и отложение депозитов кальция в сосудистую стенку зависит от баланса между ПТГ и витамином D. ПТГ оказывает двойной эффект на костный обмен: хроническое повышение уровня ПТГ ингибирует активность остеобластов и повышает костную резорбцию, в то время как интермиттирующее повышение ПТГ стимулирует функцию остеобластов и усиливает костное формирование [16]. ПТГ оказывает влияние на остеобласты путем связывания с рецептором к ПТГ 1-го типа, вовлечения протеинкиназы А

Данные лабораторного обследования

Laboratory findings

Параметр Parameter	Результат Result	Референсные значения Reference values
Паратиреоидный гормон, пг/мл Parathyroid hormone, pg/ml	↑114,3	15–68,3
Кальций общий, ммоль/л Total calcium, mmol/l	2,18	2,1–2,55
Кальций ионизированный, ммоль/л Ionized calcium, mmol/l	1,19	1,12–1,3
Фосфор, ммоль/л Phosphorus, mmol/l	1,18	0,74–1,52
Щелочная фосфатаза, Ед/л Alkaline phosphatase, units/l	141	40–150
С-концевой телопептид коллагена I-го типа, нг/мл C-terminal telopeptide of type I collagen, ng/ml	0,491	0,000–0,573
Витамин D, нг/мл Vitamin D, ng/ml	↓21,4	30–100
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	↑8,4	до 5,0
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/l	2,24	Муж. >1, жен. >1,2 Men >1, wom. >1,2
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/l	↑5,3	до 3,0
ХС ЛПОНП, ммоль/л VLDL cholesterol, mmol/l	0,86	0,0–0,9
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	↑1,88	до 1,7
Коэффициент атерогенности Atherogenic coefficient	2,8	0,0–4,0
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	5,2	3,9–6,1
Альбумин, г/л Albumin, g/l	35	32–45

Примечание. ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности.

Note. LDL cholesterol – low-density lipoprotein cholesterol, HDL cholesterol – high-density lipoprotein cholesterol, VLDL cholesterol – very low-density lipoprotein cholesterol.

и митогенактивированной киназы. Активируя протеинкиназу А, ПТГ одновременно индуцирует минерализацию сосудистых клеток и образование кальцификатов независимо от уровня кальция и фосфора в крови [17]. Витамин D также играет активную роль как в ре-

моделировании костной ткани, так и в сосудистой кальцификации. Имеются данные, что зависимость сосудистой кальцификации от уровня витамина D в сыворотке крови имеет U-образную форму с низким риском при умеренных значениях 1,25(OH)D и высоким риском при низких и высоких уровнях 1,25(OH)D [18].

Считается, что АС и ОП относятся к поздним метаболическим проявлениям постменопаузы. Поскольку доклинические проявления этих заболеваний могут развиваться в раннем постменопаузальном периоде или даже до менопаузы, протекать бессимптомно долгие годы и проявляться в виде тяжелых, угрожающих жизни симптомов после наступления менопаузы, возникает необходимость поиска общих ранних маркеров, прогнозирующих развитие этих последствий. В качестве связывающих звеньев между ОП и ССЗ, обусловленными АС, и одновременно ранних маркеров рассматривают кальцификацию артерий и показатели сосудистой жесткости (скорость распространения пульсовой волны и индекс аугментации), которые могут быть компонентами как АС, так и атеросклероза. Ранее нами показано, что доклинические признаки АС встречаются у женщин чаще, чем снижение костной массы в первые 5 лет менопаузы. Шанс выявления низкой МПК и ОП возрастает в 2,45 раза при наличии бляшек в сонных артериях и в 4 раза при повышении толщины комплекса интима–медиа [19]. Поэтому у женщин в ранней менопаузе целесообразно оценивать маркеры субклинического АС и при наличии повышенных показателей направлять на рентгеновскую остеоденситометрию. Кроме того, женщинам после 40 лет помимо определения сердечно-сосудистого риска целесообразно оценивать 10-летнюю вероятность основных переломов в связи с высокой частотой субклинических признаков этих заболеваний уже в ранней менопаузе, что может быть реализовано в реальной клинической практике при диспансеризации и профилактических медицинских осмотрах.

Заключение

Представленный клинический случай интересен тем, что является примером раннего выявления доклинических признаков АС и ОП, а также повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В связи с высокой частотой определения субклинического атеросклероза у женщин в начале постменопаузы целесообразно в этом периоде проводить исследование состояния сосудистой стенки. Обнаружение признаков сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза служит поводом для оценки риска переломов с использованием калькулятора FRAX® и при необходимости – направления на рентгеновскую денситометрию с целью выявления снижения костной массы. Предложенный алгоритм действий может способствовать ранней диагностике ССЗ и одновременно повышению качества оценки риска переломов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Laroche M., Pécourneau V., Blain H. et al. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine* 2017;84(4):427–32. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.09.022.
- Lampropoulos C.E., Papaioannou I., D'Cruz D.P. Osteoporosis – a risk factor for cardiovascular disease? *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(10):587–98. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.120.
- Parhami F., Morrow A.D., Balucan J. et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(4):680–7. DOI: 10.1161/01.atv.17.4.680.
- Walsh M.C., Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG System in Immunity, Bone, and Beyond *Front Immunol* 2014;5:511. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00511.
- Abedin M., Tintut Y., Demer L.L. Vascular calcification. Mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(7):1161–70. DOI: 10.1161/01.ATV.0000133194.94939.42.
- Rubin M.R., Silverberg S.J. Vascular calcification and osteoporosis – the nature of the nexus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4243–5. DOI: 10.1210/jc.2004-1324.
- Den Uyl D., Nurmohamed M.T., van Tuyl L.H. 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(1):R5. DOI: 10.1186/ar3224.
- Mangiafico R.A., Alagona C., Pennisi P. Increased augmentation index and central aortic blood pressure in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19(1):49–56. DOI: 10.1007/s00198-007-0438-5.
- Sumino H., Ichikawa S., Kasama S. et al. Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. *Maturitas* 2006;55(3):212–8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2006.02.008.
- Тот П.П., Мэки К.К. Нарушения липидного обмена. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Tot P.P., Mackey K.K. Disorders of lipid metabolism. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. (In Russ.)].
- Pereira T., Maldonado J., Pereira L. Conde J. Aortic stiffness is an independent predictor of stroke in hypertensive patients. *Arq Bras Cardiol* 2013;100(5):437–43. DOI: 10.5935/abc.20130079.
- Farhat G.N., Newman A.B., Sutton-Tyrrell K. et al. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. *Osteoporos Int* 2007;18(7):999–1008. DOI: 10.1007/s00198-007-0338-8.
- Tankó L.B., Bagger Y.Z., Christiansen C. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women. *Calcif Tissue Int* 2003;73(1):15–20. DOI: 10.1007/s00223-002-2070-x.
- Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A. et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96(8):1059–63. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.06.034.
- Hyder J.A., Allison M.A., Barrett-Connor E. et al. Bone mineral density and atherosclerosis: the multi-ethnic study of atherosclerosis, abdominal aortic calcium study. *Atherosclerosis* 2010;209(1):283–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.011.
- Suzuki A., Sekuguchi S., Asano S., Itoh M. Pharmacological topics of bone metabolism: recent advances in pharmacological management of osteoporosis. *J Pharmacol Sci* 2008;106(4):530–5. DOI: 10.1254/jphs.fm0070218.
- Huang M.S., Sage A.P., Lu J. et al. Phosphate and pyrophosphate mediate PKA-induced vascular cell calcification. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;374(3):553–8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.07.062.
- Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(4):503–11. DOI: 10.1161/circulationaha.107.706127.
- Алиханова Н.А., Скрипникова И.А., Ткачева О.Н. и др. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2016;15(2):51–6. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-51-56. [Alikhanova N.A., Skripnikova I.A., Tkacheva O.N. et al. Association of vessel stiffness parameters and subclinical atherosclerosis and mass of bone tissue in postmenopausal women. *Kardio-vaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2016;15(2):51–6. (In Russ.)].

ORCID авторов/ORCID of authors:М.А. Колчина/M.A. Kolchina: <https://orcid.org/0000-0002-8164-8946>О.В. Косматова/O.V. Kosmatova: <https://orcid.org/0000-0001-7036-4756>В.Е. Новиков/V.E. Novikov: <https://orcid.org/0000-0003-0364-0831>И.А. Скрипникова/I.A. Skripnikova: <https://orcid.org/0000-0002-1763-0725>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.**Financing.** The study was performed without external funding.**Статья поступила:** 24.10.2019. **Принята к публикации:** 09.12.2019.**Article submitted:** 24.10.2019. **Accepted for publication:** 09.12.2019.