

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ И ОСТЕОПОРОЗА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ

О.Б. ЕРШОВА, А.В. НАЗАРОВА, К.Ю. БЕЛОВА

Ярославская государственная медицинская академия

В последние годы в мире большое внимание уделяется изучению взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза у пожилых пациентов. Появился целый ряд исследований, показавших, что высокая распространенность их не объясняется процессами старения, а имеет единые патогенетические механизмы. Накопленные знания позволяют говорить о них как о «кальцийдефицитных болезнях». В настоящее время есть основания признать существование общих медиаторов патологии костной и сердечно-сосудистой систем, вклад которых в формирования заболеваний сердца и сосудов можно считать частично доказанным или косвенно свидетельствующим о возможной взаимосвязи. Знания общих закономерностей патогенеза этих групп заболеваний позволит разработать более действенные меры по профилактике их грозных осложнений и снижению заболеваемости.



ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всем мире увеличивается доля пожилых людей. Всемирная организация здравоохранения отмечает, что население планеты постепенно стареет, и, например, в Европе уже в 2010 году лиц старше 60-летнего возраста будет больше, чем молодых в возрасте до 20 лет [1], а к 2030 году почти каждый третий европеец будет старше 60 лет [2]. Согласно данным доклада «Народонаселение мира — 2007», подготовленного Фондом ООН в области народонаселения и представленного в июне 2007 года, в течение следующих 45 лет число людей в мире в возрасте 60 лет и старше увеличится почти втрое [3].

По данным Федеральной службы государственной статистики, процесс демографического старения россиян практически необратим. Согласно международным критериям, население страны считается «старым», если доля людей в возрасте 65 лет и более превышает 7%. Для России на 2006 г. этот показатель составлял 13,9%. Вследствие высокого уровня смертности мужчин в трудоспособном возрасте процесс демографического старения населения в гораздо большей степени характерен для женщин; в настоящее время в структуре населения в возрасте 65 лет и более они составляют около 70% [4].

По классификации возрастных периодов ВОЗ (1973), женщины в возрасте 55–74 лет и мужчины 60–74 лет считаются пожилыми, 75–89 лет — старческого возраста, 90 и более лет — долгожителями. С увеличением возраста структура заболеваемости значительно меняется в результате уменьшения числа острых заболеваний и повышения заболеваемости и распространенности болезней, связанных с прогрессированием хронических патологических процессов. Состояние здоровья лиц пожилого и старческого возраста характеризуется высоким уровнем накопления патологии на фоне выраженных возрастных изменений в различных органах и системах (прежде всего почек, сердца, ЖКТ, желез внутренней секреции и др.). Для пожилой популяции характерна высокая заболеваемость в целом, среди которой лидируют сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, а также болезни опорно-двигательного аппарата, в том числе остеопороз [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы, касающихся взаимосвязей патогене-

за и факторов риска остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний. Проводился поиск в системе медицинской литературы в библиографической базе MEDLINE по состоянию на январь 2009 г. Поисковый запрос формировался по следующим ключевым словам: остеопороз, гипертензия, факторы риска.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Эпидемиология. В связи с постарением населения специалисты делают прогнозы о том, что к 2020 году общая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в мире увеличится почти на три четверти [6], а частота переломов проксимального отдела бедра — самого грозного осложнения остеопороза — за период с 2005 по 2050 год должна увеличиться в 2–3 раза [7, 8].

В структуре заболеваемости людей старшего возраста ведущее место занимают **сердечно-сосудистые заболевания**. Они являются основной причиной смерти населения промышленно развитых стран мира. В США, например, на эти заболевания приходится около половины всех случаев смерти мужчин и женщин до 75 лет, что составляет до 900 тысяч человек. Доля смертей, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, увеличивается с возрастом. Сердечно-сосудистые болезни составляют 4% всех случаев смерти в возрастной группе 15–24 года и 57% — в возрастной группе 85 лет и старше. Из них 51–52% приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС), 27% — на другие болезни сердца (включая сердечную недостаточность), 17% — на церебральный инсульт, 4% — на другую сосудистую патологию [9].

По подсчетам ВОЗ, в преждевременной смертности населения Российской Федерации первое место занимает артериальная гипертензия (АГ). Распространенность ее также нарастает с возрастом. В среднем 40% взрослого населения России можно причислить к лицам, страдающим АГ, что свидетельствует о ее высокой распространенности [10]. Данный показатель выше, чем уровень заболеваемости АГ в развитых странах, который сейчас составляет 37%, и значительно выше, чем в развивающихся странах (22,9%).

Распространенность АГ в нашей стране в пожилом возрасте достигает 75–80% [11]. Прогнозируется рост числа больных с АГ: в 2025 г. в развивающихся странах будет 1,5 млрд больных АГ, в развитых странах — 413 млн пациентов. Цифры впечатляющие. Но АГ привлека-

ет внимание не только из-за своей распространенности, но и из-за того, что является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, в наибольшей степени церебрального инсульта [12].

Церебральный инсульт является третьей по значимости причиной смерти и одной из частых причин госпитализации и длительной инвалидизации в промышленно развитых странах мира. Расчеты показывают, что 10–12% всех случаев смерти связаны с инсультом, причем около 90% смертей, связанных с инсультом, приходится на возраст старше 65 лет. В среднем 24% больных умирают в течение 1 месяца после развития инсульта, примерно 42% — в течение 1 года. Треть больных, перенесших инсульт, остаются неспособными к самообслуживанию [9].

Остеопороз, по мнению экспертов, занимает 4-е место в структуре смертности вслед за кардиоваскулярной патологией, сахарным диабетом и онкологическими заболеваниями, что определяет его высокую социальную и экономическую значимость [13, 14]. Большой интерес к остеопорозу (ОП) в настоящее время также объясняется высокой и постоянно растущей распространенностью этого заболевания, что позволяет многим ученым говорить об эпидемии этой патологии в мире [15]. Как показали многочисленные эпидемиологические исследования, нет ни одной расы, нации, этнической группы или страны, в которой бы не встречался остеопороз [16, 17].

Согласно отчету Международного фонда остеопороза (*IOF: Osteoporosis in the EU: improving the assessment of fracture risk, 2006*), после 50 лет остеопороз диагностируется у каждой третьей женщины, а после перелома проксимального отдела бедренной кости 24% пациентов умирают в течение первого года. По другим данным [18], каждая вторая женщина и каждый восьмой мужчина будут иметь ОП в последующие годы жизни. У каждой второй женщины старше 50 лет выявляется остеопенический синдром, о котором пациентка не знает.

Изучение эпидемиологии остеопороза представляет определенные проблемы, так как собственно низкая минеральная плотность костной ткани (МПК) не является причиной жалоб, а лица с остеопорозом не обращаются за медицинской помощью до тех пор, пока не появятся боли в спине, не изменится осанка или не произойдут переломы [19].

В России до настоящего времени имеются лишь единичные работы по эпидемиологии ОП. К сожалению, отсутствие костных денситометров во многих регионах нашей страны сдерживает развитие исследований по ОП, хотя интерес к заболеванию в настоящее время чрезвычайно высок. В рамках Европейского многоцентрового исследования EVOS-EPOS было проведено эпидемиологическое исследование стратифицированной по возрасту случайной выборки населения Москвы в количестве 600 человек в возрасте 50 лет и старше (300 мужчин и 300 женщин). При денситометрии двух отделов скелета ОП был выявлен у женщин в 33,8%, у мужчин — в 26,9%. Показатели остеопении в соответствии с критериями ВОЗ составили 43,3 и 44,1% соответственно. Частота ОП в шейке бедра достигала 19,1% у женщин и 17,3% у мужчин, а в поясничном отделе позвоночника — 21,0 и 11,5% соответственно [20].

В другой независимой выборке 2155 женщин в возрасте 55 лет и старше распространенность ОП в поясничном отделе позвоночника была 29,8%, остеопении — 43,3%

[21]. Близкие показатели частоты ОП у женщин отмечены в Великобритании [22], Португалии [23], у мужчин — в Венгрии и других странах. Следовательно, только у 1/4 женщин и 1/3 мужчин отмечены нормальные показатели МПК в возрасте 50 лет и старше.

Статистические данные говорят не только о росте заболеваемости, но и о непрерывном росте распространенности остеопоротических переломов в мире: в 1990 году она составляла 1,7 млн случаев, в 1999 году — 2,5 млн, а к 2050 году прогнозируется 6 млн случаев переломов в год. В России среди лиц старшего возраста каждый десятый имеет перелом позвоночника, каждый двухсотый — перелом дистального отдела предплечья и каждый тысячный — перелом проксимального отдела бедра [1]. Среди лиц старше 50 лет хотя бы один остеопоротический перелом развивается у каждой третьей женщины и у каждого восьмого мужчины [18]. При этом следует отметить, что переломы шейки бедренной кости, как наиболее тяжелое осложнение системного остеопороза, характеризуются очень высокой смертностью — в течение первых 6 месяцев после перелома она достигает 30% [15].

Таким образом, представленные материалы несомненно свидетельствуют о высокой социальной значимости заболевания и проблемы ОП в целом: значительная распространенность ОП и остеопоротических переломов среди населения, тяжесть их исходов обуславливают значительные экономические затраты на лечение и реабилитацию [8].

Однако выявляемость остеопороза по современным зарубежным данным в общетерапевтической практике намного ниже его предполагаемой распространенности. Так, по данным историй болезни пациентов старше 59 лет, остеопороз диагностирован у 12,6 % женщин и 3,8 % мужчин [24].

Подобная ситуация складывается и с артериальной гипертензией и другой сердечно-сосудистой патологией. О неэффективности лечебно-профилактических мероприятий сердечно-сосудистых заболеваний говорит тот факт, что в России смертность от инсульта остается на прежнем уровне, так как эффективность лечебно-профилактических мероприятий по снижению АД у мужчин составляет 9,4%, у женщин — 13% [12].

Таким образом, основываясь на эпидемиологических данных, можно говорить о схожести артериальной гипертензии и остеопороза: оба заболевания имеют высокую распространенность, увеличивающуюся с возрастом, чаще встречаются у женщин и приводят к тяжелым осложнениям, снижающим качество жизни и повышающим летальность. Высокая распространенность остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, их высокая социальная значимость заставляют разрабатывать новые программы скрининга, основанные на выявлении факторов риска, для более эффективного выявления, своевременного лечения и контроля этих заболеваний.

Взаимосвязи в патогенезе остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний были изучены в целом ряде клинических исследований [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31].

Было показано, что каждое снижение МПК на одно стандартное отклонение от нормы увеличивает риск преждевременной смерти на 40% в течение последующих двух лет [32]. Кроме того, частота геморрагического и ишемического инсультов значительно увеличивается у пожилых женщин с остеопорозом [33]. Существует так-

же мнение, что снижение МПК ассоциировано с риском развития инсульта в большей степени, чем повышение АД [34,35]. По результатам исследования G. Gandolini, частота АГ у пациентов с переломами позвонков выше и составляет 41,1% (CI 95% = 34,52%—47,69%), чем у пациентов без переломов позвонков — 31,5% (CI 95% = 26,02%—36,98%) [36].

Имеются данные, что изменения, развивающиеся в костной и сердечно-сосудистой системах у женщин в постменопаузальном периоде, в основном обусловлены недостатком женских половых гормонов [37]. Влияние *эстрогенов* на костный обмен обусловлено регуляцией баланса между остеобластами и остеокластами в процессе ремоделирования, которое осуществляется в основном за счет снижения резорбции костной ткани и вторичного подавления ее образования. Дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде ведет к нарушению указанного баланса путем повышения активации новых ремоделирующих костную ткань единиц и ускоренной потери костной ткани. Кроме того, существенную роль играют снижение абсорбции кальция в кишечнике и вторично индуцированный дефицит витамина D. Дефицит эстрогенов способствует снижению секреции кальцитонина и повышению чувствительности кости к резорбтивному действию паратиреоидного гормона.

Изменения, развивающиеся в сердечно-сосудистой системе у женщин после менопаузы, также обусловлены дефицитом эстрогенов. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что эстрогены обладают рядом кардиопротективных свойств, которые сводятся не только к воздействию на липидный спектр, систему гемостаза и компоненты сосудистой стенки — эндотелий и гладкие миоциты, но обладают свойствами антиоксидантов, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов β -адренергических пресинаптических сосудистых рецепторов, а также способностью уменьшать инсулинорезистентность. Именно этими свойствами женских половых гормонов можно объяснить развивающиеся в условиях эстрогенного дефицита гемодинамические нарушения в различных сосудистых регионах.

Анализируя полученные в последние годы данные, механизмы, участвующие в реализации действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, условно можно разделить на три основные группы: 1) влияние на обмен липидов и липопротеидов — снижение уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов-А (ЛП-А), повышение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП); 2) эффекты, связанные с непосредственным влиянием на сосудистую стенку и активность вазоактивных веществ, — влияют на функциональное состояние эндотелия, образование и действие эндотелиальных факторов, активность простагландинов, влияют на ионные каналы и гемостатический потенциал крови; 3) опосредованные эффекты — влияние на уровень артериального давления, скорость кровотока, инсулинорезистентность [38].

Кроме воздействия недостатка эстрогенов, большая роль в патогенезе развития артериальной гипертензии и остеопороза принадлежит *недостатку потребления кальция*. Артериальная гипертензия и остеопороз, наряду с такими заболеваниями, как артериосклероз, дегенеративные заболевания позвоночника (остеохондроз, спондилез)

и суставов (остеоартроз), были объединены понятием «кальций-дефицитные болезни» еще в 1997 г [39].

Многочисленными исследованиями доказана чрезвычайная важность кальция для обеспечения жизнедеятельности человека. Кальций принимает участие в регуляции важнейших физиологических процессов, составляющих основу функциональной активности большинства клеток организма. Эти процессы опосредуются селективными кальциевыми каналами, которые являются универсальными компонентами биомембран различных клеток. Ионы кальция участвуют в регуляции секреции ряда ключевых гормонов, ферментов и белков. Уровень кальция сыворотки крови зависит от взаимодействия процессов всасывания кальция в кишечнике, фильтрации и реабсорбции в почках, депонирования и «вымывания» из костей и контролируется тремя кальций-регулирующими гормонами — паратиреоидным, кальцитриолом и кальцитонином [38].

В литературе широко обсуждается вопрос взаимосвязи атеросклероза, кальцификации сосудов, низкой минеральной плотности костной ткани и уровня потребления кальция.

Существует предположение, что высокое потребление кальция способствует увеличению кальцификации стенки артерий. Для проверки этой гипотезы была проведена научная работа в рамках Фрамингемского исследования (Framingham Offspring Study), в которой участвовало 690 женщин и 588 мужчин (36—83 лет, средний возраст 60 лет). Пациенты посетили клинику в 1998—2001 гг. и заполнили опросник, а через 4 года они же были обследованы на наличие коронарной кальцификации методом компьютерной томографии. Среднее потребление кальция в сутки составило 1184 ± 565 мг у женщин и 883 ± 456 мг у мужчин. При этом 64% женщин и 26% мужчин получали препараты кальция. Выраженность кальцификации коронарных артерий оценивалась по методу Agatston в баллах, при этом не было зафиксировано увеличения выраженности кальцификации коронарных артерий при обследовании в зависимости от потребления кальция [40].

Кроме того, целый ряд других исследований подтвердил взаимосвязь снижения МПК и кальцификации аорты [41, 42, 43], коронарных артерий [44, 45] и атеросклероза сосудов нижних конечностей [46]. В одном из исследований проведенных, 1041 жителю города Сан-Паулу 65 лет и старше, проживавшим в домах-интернатах, были выполнены латеральная рентгенограмма поясничного отдела позвоночника, биохимический анализ крови и DXA. Проведенный логический регрессионный анализ Спирмена выявил значимую корреляцию между кальцификацией брюшной аорты и следующими параметрами: возрастом ($r=0,236$, $p<0,001$), ростом ($r=-0,100$, $p=0,001$), массой тела ($r=-0,093$, $p=0,003$), курением ($r=0,123$, $p<0,001$), частотой падений ($r=0,069$, $p=0,026$), переломами при минимальной травме ($r=0,103$, $p=0,001$), сахарным диабетом ($r=0,093$, $p=0,003$), артериальной гипертензией ($r=0,118$, $p<0,001$), кардиоваскулярными событиями ($r=0,093$, $p=0,003$), уровнем фосфора ($r=0,131$, $p<0,001$), ПТГ ($r=0,083$, $p=0,01$), МПК шейки бедра ($r=-0,132$, $p<0,001$), МПК бедра ($r=-0,148$, $p<0,001$), МПК всего тела ($r=-0,130$, $p<0,001$) и мышечной массой ($r=-0,141$, $p<0,001$). Логический регрессионный анализ показал, что наличие кальцификации брюшной аорты имеет положительную ассоциацию с возрастом (OR=1,086, CI=1,058—1,114, $p<0,001$) и от-

рицательную с МПК бедра ($OR=0,149$, $CI=0,062-0,357$, $p<0,001$), что еще раз подтвердило наличие общего патологического механизма этих двух состояний [47].

Проанализировав при помощи компьютерной томографии состояние коронарных артерий у 467 пациентов обоих полов, S.H. Choi обнаружил отрицательную корреляцию между МПК проксимального отдела бедра, позвоночника кальцификацией коронарных артерий. Эта обратная связь была сильнее у женщин, находящихся более длительное время в постменопаузе ($R = -0,35$ по МПК бедра у постменопаузальных женщин по сравнению с женщинами в пременопаузе $R = -0,10$, $p<0,05$), и она была более выражена в шейке бедра, чем в поясничном отделе позвоночника ($R = -0,35$ в бедре по сравнению $R = -0,16$ в поясничном отделе позвоночника, $p < 0,01$) [45].

Проведя анализ МПК у 18 мужчин, страдающих атеросклерозом нижних конечностей, французские ученые пришли к выводу, что среднее значение МПК шейки бедра было значительно ниже у пациентов с более серьезным атеросклеротическим поражением артерий ног (512 ± 76 г против 495 ± 80 г; $p = 0,003$) [46].

Активно изучаются патогенетические механизмы, лежащие в основе кальцификации. Получены данные о том, что в основе данного патологического процесса лежит именно дефицит кальция [41, 48].

Предполагается, что общим механизмом развития атеросклероза, кальцификации и остеопороза может быть оксидативный стресс. Под его влиянием повышается экспрессия RANKL в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, что вызывает остеокластогенез макрофагов костного мозга. Активация этого процесса может способствовать активации мультилинейных клеток, позитивных по тартрат-резистентной кислой фосфатазе, в атеросклеротических повреждениях, что обеспечивает механизм потери костной массы вследствие увеличенного остеокластогенеза [49].

Аортальная кальцификация увеличивается с возрастом. В нескольких эпидемиологических исследованиях было доказано, что она связана с увеличением кардиоваскулярной смертности. Низкая МПК, как уже говорилось, также ассоциирована с высоким уровнем смертности [32].

Взаимосвязь между кальцификацией брюшной аорты, смертностью и МПК изучалась у 308 женщин в возрасте 48—76 лет, наблюдение за которыми продолжалось около 8 лет. Получены результаты, свидетельствующие о том, что индекс распространенности морфологической атеросклеротической кальцификации (MACD-index) является сильным предиктором сердечно-сосудистой смертности с отношением шансов $OR=20$, а постменопаузальная смертность связана с исходами сердечно-сосудистых заболеваний [50].

В исследовании W.H. Choi [51] зафиксировано, что женщины, находящиеся в постменопаузе и имеющие аортальную кальцификацию по данным абдоминальной компьютерной томографии, имеют значимо более низкую МПК, чем пациентки без нее. При этом при повышении степени аортальной кальцификации МПК, в частности МПК шейки бедра, снижается. Получена ассоциация между повышенным уровнем триглицеридов и низких показателей липопротеидов высокой плотности и аортальной кальцификации.

Приводятся данные о том, что именно окисленные липопротеиды стимулируют минерализацию, опосредо-

ванную как костными остеобластами, так и остеобластоподобными клетками, изолированными из кальцифицированной сосудистой стенки [52]. Такой вывод сделали ученые, обнаружив, что окисленные липопротеиды в культуре клеток, изолированных из сосудистой стенки, повышали активность щелочной фосфатазы, являющейся маркером дифференцировки остеобластов, и вызывали формирование обширных областей кальцификации. В последние годы появились исследования, в которых изучается взаимосвязь между уровнем липидов, состоянием обмена холестерина и низкими значениями МПК [53, 54].

О взаимосвязи атеросклероза и процессов костного ремоделирования говорят данные шведского исследования [55]. Известно, что X-рецепторы печени (α , β) в первую очередь отвечают за регуляцию обмена холестерина в клетках и в организме в целом. Исследование показало, что эти рецепторы играют различные роли в функционировании клеток кости: α -рецептор регулирует активность остеокластов в кортикальной кости, в то время как β -рецептор модулирует дифференцировку остеокластов и костный обмен в трабекулярной кости.

Изучался и ряд других регуляторных систем, которые являются основными патогенетическими триггерами для развития АГ и ССЗ.

Так, *ренин-ангиотензин-альдостероновая система* (РААС) регулирует объем циркулирующей крови и системное артериальное давление, при этом оказывает и некоторые местные эффекты. Ранее в исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что РААС участвует в регулировании костных клеток путем повышения активности остеобластов и подавлении деятельности остеокластов. Однако не было известно, присутствуют ли молекулы, вовлеченные в РААС, в кости в естественных условиях. Проведенный японскими учеными иммуногистохимический анализ показал, что белок рецептора ангиотензина-2 (AT2) был выделен и в остеобластах, и в остеокластах. Кроме того, ренин и АПФ присутствуют в микроокружающей среде кости. Лечение блокатором рецепторов AT2 значительно увеличивало уровни массы кости. Полученные результаты указывают, что компоненты РААС присутствуют во взрослой кости и блокада рецептора AT2 приводит к повышению массы кости [56].

В опытах на крысах было продемонстрировано, что электрическое возбуждение может предотвратить увеличенный костный обмен, ухудшение микроархитектуры и потерю костной массы, вызванную овариэктомией. Предположительными медиаторами этого эффекта являются остециты, которые продуцируют биохимические сигналы, в частности, *окись азота* (NO).

Электрическое возбуждение может противодействовать изменениям, которые вызывает овариэктомия в костной ткани у крыс посредством активации индуцированной и эндотелиальной NO-синтазы, сохраняя жизнеспособность остеоцитов и вторично действуя на ремоделирование кости, что поддерживает ее структуру и архитектуру. Однако было невозможно идентифицировать, связано ли действие электрического возбуждения с блокированием неселективного ингибитора NO-синтазы (L-NAME) или с активацией NO-синтазы, так как их эффекты на эти клетки подобны. Была выдвинута гипотеза, что снижение апоптоза остеоцитов может быть обусловлено в группах, подвергшихся действию ингибитора NO-синтазы, может быть обусловлен механической

стимуляцией кости, что связано с вызванной NO блокадой высоким уровнем кровяного давления. Однако другие результаты предполагают, что медиатором электрического возбуждения на костную ткань может быть сам оксид азота [57].

Недавно сообщалось, что *симпатическая нервная система* (СНС) вовлечена в регулирование функции остеобластов главным образом через адренорецепторы на поверхности клеток. Стимулирующие эффекты СНС опосредованы катехоламинами, такими как адреналин, норадреналин и допамин, которые повышают уровень внутриклеточного циклического аденозин 3,5-монофосфата. Циклический аденозин 3,5-монофосфат накапливается вследствие повышения дифференцировки остеобластов, индуцированной костным морфогенетическим белком, BMP преимущественно через систему протеинкиназы A. Указанное исследование выполнено для того, чтобы доказать потенциал вышеперечисленных катехоламинов по увеличению (BMP) — индуцированного формирования кости [58].

В исследовании швейцарских ученых показано, что мыши с дефицитом β_2 -адренорецепторов имеют более высокую костную массу, тогда как мыши с дефицитом β_1 -адренорецепторов имеют низкую костную массу. Таким образом, была проверена гипотеза о противоположном влиянии β_1 - и β_2 -адренергических стимулов на костную ткань. Ответная реакция на механическую нагрузку была сохранена и, возможно, повышена у мышей, дефицитных по β_2 -адренорецептору, подобно воздействию ингибитора β_2 -адренорецепторов на костеобразование. Одновременно с этим механические нагрузки были не эффективны при отсутствии β_1 -адренергических стимулов. Таким образом, в исследовании было продемонстрировано стимулирующее β_1 -адренорецепторное воздействие на костеобразование и доминирование β_1 -адренергического воздействия над β_2 -адренергическим [59].

Результаты бразильского исследования на мышах также говорят об участии СНС посредством α_a - и α_{2c} -адренорецепторов в регуляции костного обмена, так как эти рецепторы являются важнейшими медиаторами тригидротиронин-индуцированной остеопении [60].

Учитывая данные, полученные в ряде исследований [52, 53, 54, 55], возник интерес к изучению влияния *гиполипидемических препаратов* группы статинов на МПК. Получены противоречивые сведения: часть исследований и мета-анализов не подтвердили факт снижения риска переломов у препаратов этой группы [61, 62]. Согласно более позднему систематическому обзору, данные когортных исследований и исследований случай—контроль говорят о снижении риска переломов любых локализаций на 23% (OR = 0,77, 95% CI: 0,66—0,90) на фоне приема статинов [63].

Кроме этого, изучалось влияние на МПК и других препаратов, применяющихся для лечения гипертонической болезни и ИБС: β -блокаторов [64, 65], ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [66], тиазидных диуретиков [67, 68], антагонистов кальция [69]. По данным итальянских ученых, в проведенном исследовании выявлено положительное влияние антигипертензивных препаратов (β -блокаторов, тиазидов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) на костную плотность [36].

В отношении *β -блокаторов и тиазидных диуретиков* получены противоречивые данные. В одном исследо-

вании эти препараты, принимаемые более трех лет как по отдельности, так и в комбинации, снижают риск переломов любых локализаций (для β -блокаторов OR=0,77 (95% ДИ 0,72—0,83; $p<0,001$), для тиазидов OR=0,80 (95% ДИ 0,74—0,86; $p<0,001$), для сочетания β -блокаторов и тиазидных диуретиков OR= 0,71 (95% ДИ 0,64—0,79); $p<0,001$) [64]. По другим данным, прием β -блокаторов более 8 лет повышает риск перелома проксимального отдела бедра (OR(adj) 5,3; 95% CI: 1,1—26,3) [65], а прием тиазидов в течение 18 месяцев не увеличивает МПК у пациентов с остеопорозом [67]. Ингибиторы АПФ оказывают благоприятное влияние на МПК поясничного отдела позвоночника в течение года наблюдения [66]. Антагонист кальция амлодипин не оказал никакого влияния на уровень маркеров костного метаболизма после 8 недель наблюдения [69].

Таким образом, в настоящее время есть основания признать существование общих медиаторов патологии костной и сердечно-сосудистой систем, вклад которых в формирование заболеваний сердца и сосудов можно считать частично доказанным или косвенно свидетельствующим о возможной взаимосвязи. Результаты проведенных исследований показывают вклад в развитие остеопороза таких систем регуляции, как эстрогены, система кальциевого гомеостаза, ренин-ангиотензиновая система, симпатическая нервная система, система эндотелиальной NO-синтетазы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы наблюдается увеличение распространенности остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний в пожилом возрасте на фоне прогрессирующего старения населения Земли в целом. Это может привести к значительному росту расходов системы здравоохранения на лечение и реабилитацию таких пациентов. Учитывая опыт зарубежных стран по созданию систем скрининга и программ профилактики с учетом степени риска сердечно-сосудистых осложнений, можно надеяться на эффективность подобных мер и в отношении остеопоротических переломов. Знание общих закономерностей патогенеза этих групп заболеваний позволит разработать более действенные меры по профилактике их грозных осложнений и снижению заболеваемости.

SUMMARY

Last years a lot of researches in the world were devoted to the problem of relationship between cardiovascular diseases and osteoporosis at elderly patients. According to results of these researches were shown several uniforms pathogenetic mechanisms, and now it allows us to tell about them as about «calcium scarce illnesses». Now there are bases to recognize existence of the general pathologic mediators of the bone and cardiovascular systems which leads to develop of diseases of heart and vessels. Knowledge of the general laws of pathogenesis will allow developing more effective measures on preventive maintenance of their complications and decreasing the frequency of these diseases.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эрдес III. Обращение ВОЗ по поводу декады заболеваний костей и суставов. Остеопороз и остеопатии 2000; (2): 2—3.
2. Demystifying the myths of ageing. World Health Organization 2008. Edited by Anna Ritsatakis.

3. UNFPA annual report 2007. UNFPA 2008.c.30, www.unfpa.org.
4. Данные Росстата о демографической ситуации в РФ. По материалам конференции «Семья, дети и демографическая ситуация в России», Москва, 17 октября 2006 г.
5. Шварц Г.Я. Остеопороз, падения и переломы в пожилом возрасте: роль Д-эндокринной системы. Русский медицинский журнал. Ревматология. 2008; 16 (10): 660—669.
6. Голдстейн Л.Б. и др. (пер. с англ. И.В.Саньковой). Ранняя профилактика ишемического инсульта: Заявление для специалистов медико-санитарной службы, сделанное Советом по проблемам инсульта при Американской ассоциации кардиологов. Circulation 2001; 103: 163—182. М.: ГВГ им. Н.Н.Бурденко, 2002: 49.
7. Gullberg B., Johnell O., Kanis J.A. World-wide projections for hip fracture. Osteoporosis Int., 1997; 7:407—413.
8. Беневоленская Л.И. Остеопороз: проблема остеопороза в современной медицине Consilium Medicum 2004; 6 (2): 96—99.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Скорик А.В. и др. Профилактика мозгового инсульта с помощью антигипертензивных препаратов: преимущества и ограничения антагонистов кальция. Справочник поликлинического врача 2007; 11: 29—34.
10. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии. Справочник поликлинического врача 2007; 12: 22—23.
11. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В., Оганов Р.Г. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика. заболеваний и укрепл. здор. 2001; 2: 3—7.
12. Чазова И.Е. Проблема лечения артериальной гипертензии в России. Справочник поликлинического врача 2007; 12: 23.
13. Беневоленская Л.И. Остеопороз — актуальная проблема медицины. Остеопороз и остеопатии 1998; 1: 4—7.
14. Johnell O., Kanis J.A., Oden A. et al. B. Mortality after osteoporotic fractures. Osteoporosis Int. 2004; 15: 38—42.
15. Беневоленская Л.И. (ред.). Руководство по остеопорозу. М.: «Бино»; 2003. 91, 261—288, 320—346.
16. Luz Villa M., Nelson L. Race, ethnicity, and osteoporosis. In: Marcus R., Feldman D., Kelsey J., eds. Osteoporosis, San Diego: Academic Press, 1996: 435—448.
17. Melton L.J. 3-d. Differing patterns of osteoporosis across the world.// In: Chesnut CH, Ed. New dimensions in osteoporosis in the 1990. Hong Kong, Excerpta Medica Asia, 1991: 13—18.
18. Маличенко С.Б., Колосова И.Р. Профилактика и лечение первичного остеопороза у лиц старшего возраста. Справочник поликлинического врача 2005; 3 (2): 44—47.
19. Беневоленская Л.И., Михайлов Е.Е., Торопцова Н.В. Проблема остеопороза в современном мире. Русский медицинский журнал 2005; 24: 1582—1585.
20. Melton L.J. 3-d. Perspectives: how many women have osteoporosis now? J.Bone Miner. Res., 1995; 10:175—177.
21. Торопцова Н.В., Баркова Т.В., Беневоленская Л.И. и др. Распространенность остеопении и остеопороза среди населения г. Москвы в возрасте 50 лет и старше. Третий Российский симпозиум по остеопорозу: Тезисы лекций и докладов. СПб.; 2000: 73—76.
22. Ballard PA, Purdie DW, Langton CM et al. Osteoporosis Int 1998; 8: 535—9.
23. Bronco JC, Briosa A, Guvares V, Arriano B. Osteoporosis Int 1996; 6 (suppl.): 109.
24. Chiang A, Jones J, Humphreys J, Martin C. Osteoporosis-diagnosis and treatment in a general practice population. Aust Fam Physician. 2006 Mar;35(3):166—8.
25. Peres-Castrillon JL, de Luis D., Duenas-Laita A. Atherosclerosis and osteoporosis. Minerva Med. 2008; 99 (1): 4—54.
26. Danilevicius C.F., Lopes J.B., Pereira R.M.R. Bone metabolism and vascular calcification. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2007; 40: 435—442.
27. Perez-Castrillon JL, Martin-Escudero JC, Alvarez Manzanares P. et al. Hypertension as a risk factor for hip fracture. Am J Hypertens. 2005 Jan;18(1):146—7.
28. Alagiakrishnan K, Juby A, Hanley D et al. Role of vascular factors in osteoporosis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2003 Apr;58(4):362—6.
29. Warburton DE, Nicol CW, Gatto SN et al. Cardiovascular disease and osteoporosis: balancing risk management. Vasc Health Risk Manag. 2007;3(5):673—89.
30. Sannerby U, Farahmand B, Ahlbom et al. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. Osteoporosis Int. 2007 Oct;18(10):1355—62. Epub 2007 May 10.
31. Farhat GN, Newman AB, Sutton-Tyrrell K et al. Health ABC Study. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. Osteoporosis Int. 2007 Jul;18(7):999—1008. Epub 2007 Feb 7.
32. Browner W. S., Sooley D.G., Vogt T.M. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Lancet 1991; 338: 335—338.
33. Browner W.S., Pressman A.R., Nevitt M.C. et al. Association between low density and stroke in elderly women. Stroke 1993; 24: 940—946.
34. Насонов Е.Л. Роль кальция, витамина D и тиазидных диуретиков в профилактике и лечении остеопороза. Русский медицинский журнал 1997; 5: 978—982.
35. Devine A., Dick I.M., Heal S.J. et al. A 4-year follow-up study of the effect of calcium supplementation on bone density in elderly postmenopausal women. Osteoporosis Int. 1997; 7: 23—28.
36. Gandolini G., Grossi E., Bevilacqua M., et al. Is the association between hypertension and bone osteoporotic fracture expressing a real interdependence? Ciue from GISMO Lombardia database. J Bone Miner Res 2008; Vol 23:S 329, Abstract SU346.
37. Скрипникова И.А., Поддубская Е.А., Берзак Н.В. и др. Современные подходы к диагностике и профилактике остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с естественной и хирургической менопаузой. Пособие для врачей. Москва 2005. с. 33.
38. Маличенко С.Б., Колосова И.Р. Варежкина И.А. Первичный остеопороз: взаимосвязь патологии костной и сердечно-сосудистой системы у пожилых Consilium Medicum 2004; 6 (12): 1375—1383.
39. Fujita T. Osteoporosis: past, present and future. Osteoporosis Int. 1997;7 (Suppl.3):S6—9.
40. Samelson E.J., Massaro J.M., Fox C.S., Tucker K.L., Booth S.L., Wang T.J. et al. Calcium intake is not associated with increased coronary artery calcification: The Framingham

QCT Study. *Journal of bone and mineral research* 2008; Vol 23:S 58, Abstract 1207.

41. Banks L.M., Macsweeney J.E., Stevenson J.C. Effect of degenerative spinal aortic calcification on bone density measurements in postmenopausal women: links between osteoporosis and cardiovascular disease? *Eur. J.Clin. Invest.* 1994; 24: 813—817.

42. Frye M.A., Melton L.J., Bryant S.C. et al. Osteoporosis and calcification of aorta. *Bone miner.* 1992; 19: 185—194.

43. Ouchi Y., Akashita M., DeSuoza A.C. et al. Age-related loss of bone mass and aortic/aortic valve calcification—reevaluation of recommended dietary allowance of calcium in the elderly. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 1993; 676: 297—307.

44. Barengolts E.L., Berman M., Kukreja S.C. et al. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.* 1998; 62: 209—213.

45. Choi SH, An JH, Lim S, Koo BK 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 (Oxf)*. 2009 Nov;71(5):644—51.

46. Laroche M., Pouilles J.M., Ribot C. et al. Comparison of the bone mineral content of the lower limbs in man with ischemic atherosclerotic disease/ *Clin. Rheum.* 1994; 13: 611—614.

47. Danilevicius C.F., Lopes J.B., Takayama L., Caparbo V.F., Oliveira I.R.S., Kuroishi M.E., et al. Association between vascular calcification and low total femur bone mineral density in elderly people community-dwelling. *J Bone Miner Res* 2008; Vol 23: S358, Abstract SU453.

48. Demer L.L. A skeleton in the atherosclerosis closet. *Circulation* 1995; 92: 2029—2032.

49. Byon ., Chen J., McDonald J., Chen Y. Bridging vascular calcification and osteoporosis: the function of receptor activator of nuclear factor κ B. *J Bone Miner Res* 2008; Vol 23:S 480, Abstract M419.

50. Christiansen C., Karsdal M., Ganz M., Dam E., Nielsen M. Morphological atherosclerosis calcification distribution (MACD) index is a strong predictor of cardio-vascular death and include the predictive power of BMD. *J Bone Miner Res* 2008; Vol 23: S361, Abstract SU463.

51. Choi W.H., Han H., Hong S.M., Ahn Y.H. The Association Between Several Factors Affecting Aortic Calcification and Bone Mineral Density In Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res* 2008; Vol 23:S 225, Abstract SA489.

52. Parham I. F., Morrow A.D., Balucan J. et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 680—687.

53. Голубева Н.С. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин старших возрастных групп с остеопорозом. Автореферат кандидатской диссертации 2007.

54. Аникин С.Г., Беневоленская Л.И., Демин Н.В. и др. Остеопороз и кардиоваскулярная патология. Тезисы докладов третьего конгресса по остеопорозу. Екатеринбург; 2008: 90.

55. Robertson K., Norgard M., Windahl S., Hultenby K., Ohlsson C., Gustafsson J. et al. The cholesterol sensing receptors, liver X receptor α and β , have novel and distinct roles in osteoclast differentiation and activation in bone.

Journal of bone and mineral research 2008; Vol 23:S 93, Abstract F085.

56. Izu Y., Hayata T., Mizoguchi F. et al. Angiotensin II Type 2 Receptor Blockade Increases Bone Mass. *J Bone Miner Res* 2008; Vol 23:S 245, Abstract SU007.

57. Lirani-Galvao A.P.R., Chavassieux P., Portero-Muzy N. et al. The Effects of Electrical Stimulation on Nitric Oxide Expression and Osteocyte Viability in Ovariectomized Rats. *J Bone Miner Res* 2008; Vol 23:S 233, Abstract SA524.

58. Uemura T., Ohta Y., Nakao Y., Hashimoto Y., Takaoka K. Catecholamines accelerate BMP-induced osteoblastic differentiation and bone formation. *J Bone Miner Res* 2008; Vol 23:S 275, Abstract SU137.

59. Bonnet N., Pierroz D., Ferrari S. Low bone mass and decreased biomechanical response in beta 1 adrenergic receptor KO but in beta 2 adrenergic receptor KO mice. *Journal of bone and mineral research* 2008; Vol 23:S41, Abstract 1141.

60. Fonseca T.L., Costa C.C., Moullet A.C., Freitas R.S., Brum P.C., Gouveia C.H.A. Double deletion of α 2a- and α 2c-adrenergic receptors results in a phenotype of high bone mass and resistance to the thyrotoxicosis-induced osteopenia. *Journal of bone and mineral research* 2008; Vol 23:S 105, Abstract F244.

61. LaCroix A.Z., Cauley J.A., Pettinger M. et al. Statin use, clinical fracture and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann. Inter. Med.* 2003; 139: 97—104.

62. Bauer D.C., Mundy G.R., Lamal S.A. et al. Use of statins and fracture. Results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Ann. Inter. Med.* 2004; 164: 146—152.

63. Toh S, Hernández-Díaz S. Statins and fracture risk. A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Jun;16(6):627—40.

64. Schlinger R.G., Kraenzlin M.E., Jick S.S. et al. Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA* 2004; 292 (11): 1326—1332.

65. Rejnmark L., Vestergaard P., Kassem M. et al. Fracture risk in perimenopausal women treated with β -blockers. *Calcif. Tissue. Int.* 2004; 75 (5): 365—372.

66. Perez-Castrillon J.L., Silva J., Justo I. et al. Effect of quinapril, quinapril-hydrochlorothiazide, and enalapril on the bone mass of hypertensive subjects: relationship with angiotensin converting enzyme polymorphisms. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16 (6): 453—459.

67. Legroux-Gerot I., Catanzariti L., Marchandise X et al. Bone mineral density changes in hypercalciuretic osteoporotic men treated with thiazide diuretics. *Joint Bone Spine* 2004; 71 (1): 51—55.

68. Sigurdsson G., Franzson L. Increased bone mineral density in a population-based group of 70-year-old women on thiazide diuretics, independent of parathyroid hormone levels. *J. Intern. Med.* 2001; 250 (1): 51—56.

69. Zacharieva S., Shigarminova R., Nachev E., et al. Effect of amlodipine and hormone replacement therapy on blood pressure and bone markers in menopause. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2003; 25 (3):209—213.