

*На правах рукописи*

Самсонова Нарине Самвеловна

**Взаимосвязь нарушений минерального обмена костной ткани  
с состоянием артериальной стенки и влияние на них  
комбинированной терапии бисфосфонатами и статинами у  
больных с атеросклерозом брахиоцефальных артерий**

14.01.05 – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в отделе амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Агеев Фаиль Таипович**, доктор медицинских наук, профессор.

**Официальные оппоненты:**

**Белая Жанна Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

**Скрипникова Ирина Анатольевна**, доктор медицинских наук, руководитель отдела профилактики остеопороза ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

**Ведущая организация:** ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в «\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Москва, 121552, 3-я Черепковская, д. 15а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России: <http://cardioweb.ru/>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
БАБ	бета-адреноблокаторы
БРА	блокаторы рецепторов к ангиотензину II
ДАД	диастолическое артериальное давление
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИМТ	индекс массы тела
КИ	кальциевый индекс
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПИ	лодыжечно-плечевой индекс
МПК	минеральная плотность кости
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
ПАД	пульсовое артериальное давление
ПТГ	паратиреоидный гормон
САД	систолическое артериальное давление
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СПВ	скорость пульсовой волны
СПВ <sub>кф</sub>	каротидно-феморальная скорость пульсовой волны
СПВ <sub>пл</sub>	плече-лодыжечная скорость пульсовой волны
СРБ	С-реактивный белок
ТГ	триглицериды
цАД	центральное (аортальное) давление
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЩФ	щелочная фосфатаза
СІТР	С-концевой телопептид проколлагена I типа
DEXA	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-Energy-X-ray Absorptiometry)
FRAX	онлайн-способ оценки риска переломов
OPG	остеопротегерин (osteoprotegerin)
PINP	пропептид проколлагена I типа
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
25(ОН)Д	25-гидроксивитамин Д

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Состояние артериальной стенки привлекает внимание исследователей, как при изучении патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний, так и с целью их профилактики. При этом важно определять ее структурные изменения, поскольку жесткость артерий является независимым предиктором развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [Vlachopoulos C., 2010]. Так, повышение артериальной ригидности наблюдается при целом ряде распространенных заболеваний с неблагоприятным прогнозом, артериальная гипертония, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца. К настоящему времени появились сведения об увеличении артериальной жесткости и у больных с остеопорозом [Скрипникова И. А., 2014; Агеев Ф.Т., 2013], а также повышении у них уровня коронарного кальция [Lello S., 2017; Hyder J., 2009] и более выраженного кальциноза аорты [Rodríguez A.J., 2017; Naves M., 2008]. При этом показано, что у пациентов с остеопорозом повышена частота смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и от инсультов [Kado D.M., 2000; Jørgensen L., 2001], а также общая сердечно-сосудистая смертность у пожилых мужчин и женщин с остеопорозом [Veronese N. 2017]. Возможным объяснением этому могут служить результаты проведенных на сегодняшний день работ, которые указывают на наличие взаимосвязей в патогенезе остеопороза и атеросклероза [Барбараш О.Л., 2016; Вербовой А.Ф., 2016]. Для пациентов с данными заболеваниями характерно нарушение процессов биоминерализации тканей. Описаны биологические связи между процессами атеросклероза и остеопороза, при этом установлена роль нескольких компонентов матричных белков, которые содержатся как в костной ткани, так и артериальной стенке: белок морфогенеза костей, матричный белок Gla [Luo G., 1997], остеокальцин, остеопротегерин [Viscau N., 1998] и остеоопонтин [Speer MY, 2009]. Знание общих механизмов в патогенезе атеросклероза и остеопороза позволяет предположить, что имеются возможности для терапии, способной корректировать оба этих процесса одновременно. Примечательно, что наиболее эффективные препараты для терапии остеопороза (бисфосфонаты) и атеросклероза (статины) действуют через один метаболический путь холестерина, однако на разных его уровнях. При этом в ряде работ показано улучшение минеральной плотности кости (МПК) и снижение риска переломов на фоне терапии статинами [An T., 2017; Dai L., 2016; Shah S.R., 2015]. В то же время ингибиторы костной резорбции – бисфосфонаты – способны

воздействовать на уровень липидов крови и состояние артериальной стенки [Caffarelli С. 2017; Kranenburg G. 2016]. Представляется возможным [Mohamed, M.T., 2017, Баринова И.В., 2014] потенцирование эффектов комбинированной терапии статинами и бисфосфонатами на состояние артериальной стенки особенно у такой тяжелой категории больных, как пациенты высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), имеющие нарушение минерального обмена костной ткани и атеросклеротическое поражение сосудов.

Таким образом, оценка состояния артериальной стенки у больных с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и нарушением МПК, разработка эффективных схем медикаментозной коррекции остеопороза и атеросклероза являются актуальной проблемой для проведения научного исследования.

**Цель исследования** – выявление взаимосвязей нарушений минерального обмена кости с состоянием артериальной стенки и влияние комбинированной терапии статинами и бисфосфонатами у больных с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и сниженной МПК.

**Задачи исследования:**

1. Оценить артериальную жесткость у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и сниженной МПК, сравнить их с пациентами с нормальной МПК.

2. Определить встречаемость и выраженность кальцификации коронарных артерий и грудного отдела аорты у обследованной группы пациентов при разной степени МПК, сравнить с группой нормальной МПК.

3. Выявить взаимосвязи между параметрами, характеризующими состояние артериальной стенки (скорость пульсовой волны, кальциноз коронарных артерий и грудного отдела аорты) с показателями минерального обмена костной ткани у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий.

4. Оценить влияние комбинированной терапии статином и бисфосфонатом на уровень холестерина крови, артериальную жесткость и кальциноз коронарных артерий и аорты у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и сниженной МПК.

**Научная новизна.** Дана комплексная оценка состояния сосудистой стенки с определением степени артериальной жесткости, кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и сниженной МПК. Впервые показано, что у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и сниженной

МПК артериальная жесткость выше, чем при нормальной МПК. Определены прогностические значения СПВпл и СПВкф, предсказывающие наличие остеопороза у обследуемой группы пациентов. Определены прогностические значения СПВпл и СПВкф, предсказывающие наличие кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и сниженной МПК. Показано, что комбинированная терапия бисфосфонатом и статином у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и остеопенией способна улучшить параметры артериальной жесткости, но не уменьшает интенсивность кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты у такой категории больных.

**Практическая значимость работы.** Показано, что пациентам с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и высоким риском ССО целесообразна оценка артериальной жесткости (аппланационная тонометрия, объемная сфигмография) для определения дальнейшей тактики ведения. При выявлении у таких пациентов  $СПВпл \geq 14,2$  м/сек или  $СПВкф \geq 10,8$  м/сек необходимо проведение денситометрии, поскольку у них повышается вероятность наличия остеопороза в 3,5 и 3,3 раза соответственно. У этой же категории пациентов при сниженной МПК рекомендуется оценка артериальной жесткости (объемная сфигмография) для определения целесообразности проведения МСКТ коронарных артерий и грудного отдела аорты. При уровне  $СПВпл \geq 13,2$  м/сек у них повышается риск наличия кальциноза коронарных артерий в 6,3 раза, а при уровне  $СПВпл \geq 12,7$  м/сек повышается риск наличия кальциноза грудного отдела аорты в 2,7 раз. Пациентам с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и остеопенией целесообразно назначать комбинированную терапию алендронатом и розувастатином для улучшения артериальной жесткости и снижения риска переломов.

**Внедрение результатов в практику.** Подходы к обследованию пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с целью выявления у них остеопороза, а также кальциноза коронарных артерий и аорты внедрены в работу отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Получен патент № 2723361 (от 10.06.2020г) на изобретение «Способ прогнозирования наличия кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты по уровню артериальной жесткости у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений со сниженной минеральной плотностью костной ткани».

**Апробация диссертации.** Материалы диссертации доложены на межотделенческой конференции НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 22 мая 2020 г. Диссертация рекомендована к защите.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ (статей – 4, тезисов – 4), из них 4 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационного исследования. Получен 1 патент. Материалы работы представлены на европейском конгрессе по гипертензии ESH-ISH 2014 г. (г. Афины, Греция); Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2016: итоги и перспективы», 2016 г. (г. Москва, Россия); VII Евразийском конгрессе кардиологов 2019 г. (г. Ташкент, Узбекистан).

**Личный вклад автора в получение новых научных результатов данного исследования.** Вклад автора является определяющим и заключается в выборе темы, постановке целей и задач, отборе пациентов в исследование согласно критериям включения и исключения, лечении больных, проведении объемной сфигмографии и аппланационной тонометрии, создании базы данных, статистической обработке результатов, а также анализе и интерпретации полученных данных, создании практических рекомендаций. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

**Структура диссертационной работы.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, списка литературных источников. Работа изложена на 168 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц, 20 рисунков. Список литературы включает 238 источников.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Дизайн проведенной работы представлен в виде открытого, сравнительного, проспективного, рандомизированного исследования, последнее было выполнено только во второй части исследования, проведенного на базе отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. А.Л. Мясникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2014 по 2016 гг.

**Критерии включения в исследование:** женщины в период постменопаузы и мужчины в возрасте 50–75 лет; наличие высокого риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE ( $\geq 5\%$  и  $< 10\%$ ); уровень общего холестерина  $\geq 4,5$  ммоль/л и холестерина липопротеидов низкой плотности  $\geq 2,5$  ммоль/л у больных высокого риска ССО (согласно Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, 2012 г., V пересмотр); наличие неосложненной атеросклеротической бляшки в экстракраниальном отделе брахиоцефальных артерий по данным дуплексного сканирования со степенью их стенозирования менее 50%; наличие остеопороза и остеопении (по данным DXA) для групп активного наблюдения; информированное согласие пациента на участие в исследовании.

**Критерии невключения в исследование:** семейная гиперхолестеринемия; ишемическая болезнь сердца, в том числе перенесенный инфаркт миокарда; нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; клинические признаки недостаточности кровообращения (III-IV функциональный класс) в настоящее время или в анамнезе; жизнеугрожающие желудочковые аритмии, гемодинамически значимый порок сердца, аневризма аорты, периферический венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии; выраженные нарушения функции печени или почек; гиперкальциемия; злокачественные новообразования; невозможность проведения объемной сфигмографии (нарушение ритма сердца, наличие тромбофлебита, дерматита, имплантированный кардиостимулятор, протезированный клапан сердца и проч.); наличие системных заболеваний соединительной ткани; эндокринные заболевания (первичный гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, сахарный диабет, синдром Кушинга, болезнь Аддисона, первичный гипогонадизм, гиперпролактинемия); болезни крови (множественная миелома, лимфома, лейкоз, пернициозная анемия); желудочно-кишечные заболевания: нарушение всасывания, болезнь Крона; хронические обструктивные заболевания легких; прием статинов, бисфосфонатов, глюкокортикоидов более 6 месяцев, антикоагулянтов, агонистов и антагонистов гонадотропина, противосудорожных препаратов.

Из 410 пациентов, чьи карты были отобраны для анализа, 193 пациента соответствовали критериям включения, из них 66 пациентов отказались от участия в исследовании. Таким образом, группа дальнейшего обследования составила 127 пациентов. Из 127 больных, прошедших скрининговое исследование, 31 испытуемый отказался от дальнейшего



наблюдения, у 1 больного выявлен сахарный диабет, у 3 больных выявлены онкологические заболевания, у 6 пациентов выявлены ИБС, что являлось критерием исключения, 86 пациентов было отобрано для исходного сравнительного анализа. Перед включением в исследование каждому пациенту в индивидуально доступной форме письменно и устно было сообщено о характере предстоящего исследования и получено письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Всем участникам, не включившимся в исследование после визита скрининга, были проведены консультации и выданы рекомендации в соответствии с установленным диагнозом. Включившимся в проспективную часть 86 больным было рекомендовано наблюдение в течение 12 месяцев, включавшее обследование и лечение в рамках проводимого исследования.

В зависимости от степени выраженности снижения МПК исходно пациенты были разделены на 3 группы: **группу 1 (контрольную)** составили пациенты без нарушения МПК (n=18). **Группу 2** составили пациенты с начальными проявлениями нарушения минеральной плотности костной ткани: остеопенией (Т-критерий от -1,0 до -2,5 SD). В дальнейшем пациенты группы 2 были рандомизированы в две подгруппы: **А (подгруппа активного ведения)** и **Б (подгруппа базового ведения)**. Пациентам обеих подгрупп была назначена терапия статинами (розувастатин) и корректорами минерального обмена (препаратами кальция 500 мг и витамина Д). Пациентам подгруппы А, кроме того, назначалась терапия бисфосфонатом в профилактической дозе в соответствии с «Клиническими рекомендациями по диагностике, профилактике и лечению остеопороза» 2009 года (алендронат натрия 70 мг 1 раз в 2 недели в течение 12 мес., n=48). **Группа 3 (контрольная)** была представлена больными с остеопорозом (Т-критерий -2,5 SD и меньше) (n=20). Пациентам этой группы была назначена терапия розувастатином, алендронатом натрия (70 мг 1 раз в неделю), препаратами кальция 500 мг и витамина Д под контролем уровня кальция в крови и мочи, ультразвукового исследования почек на предмет образования камней. В случае повышения уровня кальция в крови выше 0,25 ммоль/л, выше верхнего референсного предела, пациентам производилась временная отмена препарата кальция до выяснения причин с возобновлением приема препарата кальция при нормализации уровня кальциемии (рисунок 1).

Пациенты с момента включения их в исследование, вне зависимости от исследуемой группы, получили рекомендации по гиполипидемической диете и по необходимому количеству

кальция в продуктах питания в сутки. Пациенты с артериальной гипертонией принимали подобранную ранее гипотензивную терапию лизиноприлом или комбинацией лизиноприла с амлодипином с достижением АД менее 140/90 мм рт. ст. Гипотензивная терапия на протяжении всего исследования сохранялась в прежних дозах. Дозы препаратов в группах сравнения были сопоставимыми.

Для унификации гиполипидемической терапии пациенты принимали розувастатин. Доза розувастатина у пациентов титровалась до достижения у них целевых значений ХС-ЛПНП в крови менее 2,5 ммоль/л, как указано в Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2012 года (V пересмотр) для больных высокого риска ССО.

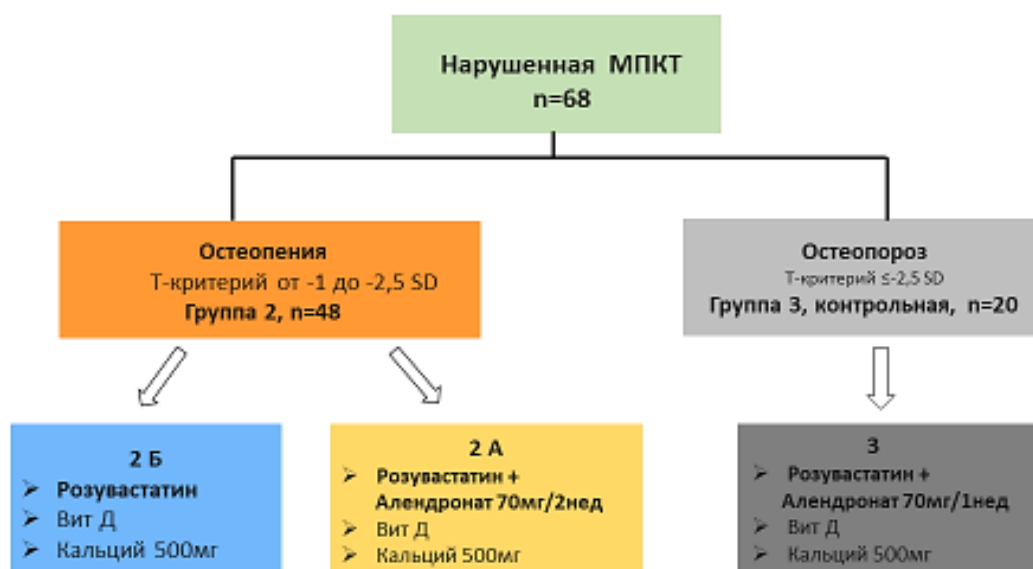


Рисунок 1 – Терапия в группах с нарушенной МПК

Всем включенным в исследование пациентам исходно было проведено **обследование**: клиническое обследование; оценка качества жизни (Qualeffo-41), риска переломов (FRAX), количества потребляемого кальция в сутки. Проводилась **лабораторная диагностика** (биохимический анализ крови и мочи на селективном анализаторе Architect С8000 (Abbot, USA) с оценкой уровня сывороточного содержания общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, глюкозы, щелочной фосфатазы (ЩФ), кальция, фосфора, С-реактивного белка (СРБ), креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD). Пациентам со сниженной МПКТ – анализ содержания маркеров костного метаболизма: С-концевой телопептид коллагена I типа – С1ТР, N-концевой проколлаген пропептида I типа – PINP, остеокальцин, остеопротегерин

(OPG), паратиреоидный гормон (ПТГ) в сыворотке крови, 25(OH)Д в плазме крови определялись иммунохимическим методом с электрохемилюминисцентной детекцией (ECLIA) на анализаторе ELECSYS2010. **Измерение артериальной жесткости** проводилось с помощью двух методик и оценивалось по уровню скорости распространения пульсовой волны на плече-лодыжечном (СПВпл, объемная сфигмография) и каротидно-фemorальном сегментах (СПВкф, аппланационная тонометрия) соответственно. Объемная сфигмография выполнялась на приборе Vasera VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония), аппланационная тонометрия – на приборе Sphygmocor (AtcorMedical, Австралия) по стандартным методикам, рекомендованным экспертами по оценке артериальной жесткости [Laurent S., 2006]. Для оценки СПВкф использовался прямой способ измерения дистанции. **Костная денситометрия** проводилась методом рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии на аппарате исследуемых областей (исходно и через 12 мес. в группах остеопении и остеопороза) на аппарате HologicDiscovery (США) по стандартной методике. **МСКТ** проводилась на базе отдела томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова на 64-хспиральном компьютерном томографе фирмы Toshiba Aquilion (Япония) с использованием стандартной укладки пациентки. Расчет кальциевого индекса (КИ) проводился по методу Агатсона с использованием специального компьютерного обеспечения. КИ в коронарных артериях и грудном отделе аорты определялся для области кальцинированного участка, если его плотность составляла более 130 HU. КИ равный нулю свидетельствовал об отсутствии кальциноза аорты и коронарных артерий. **Статистическая обработка** данных проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 10 с использованием стандартных алгоритмов вариационной статистики.

### **Результаты исследования**

Пациенты исследуемых групп не отличались по исходным клинико-демографическим характеристикам, кроме индекса массы тела (ИМТ), который был выше у пациентов с нормальной МПК, чем у пациентов с остеопенией и остеопорозом (таблица 1).

Имелись закономерные межгрупповые различия по значениям МПК, оцененной по Т-критерию и в граммах гидроксиапатита кальция (г/см<sup>2</sup>) в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника между больными без снижения МПК и пациентами со снижением костной массы ( $p < 0,01$  для всех показателей). Пациенты с нормальной МПК имели ожидаемо более низкий

риск больших переломов и переломов шейки бедра по сравнению с пациентами с остеопенией и остеопорозом. Исходно по потреблению суточного кальция и по результатам оценки опросника Qualeffo-41 не наблюдалось статистически значимых межгрупповых различий. При этом пациенты из групп со сниженной МПК принимали недостаточное количество кальция в сутки (менее 1000мг/сут).

Таблица 1 – Исходные клинико-демографические характеристики

Параметр	Нормальная МПК группа 1, контрольная n=18	Остеопения, группа 2 n=48	Остеопороз, группа 3, контрольная n=20
Возраст, лет	65 (62; 68)	64 (56; 72)	68 (66; 73)
Пол, женщины, n (%)	14 (72)	41 (85)	17 (85)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28 (26; 30) *	26 (23; 29)	26 (23; 28)
Курение, n (%)	1 (5)	5 (10)	5 (25)
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (5,0; 5,6)	5,6 (5,1; 6,0)	5,4 (5,2; 5,9)
Общий холестерин, моль/л	6,1 (5,6; 6,3)	6,1 (5,2; 6,7)	6,0 (5,2; 6,7)
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,0 (3,5; 4,4)	4,1 (2,9; 4,5)	4 (3,3; 4,6)
СРБ, мг/л	0,2 (0,3; 0,7)	0,1 (0,1; 0,2)	0,1 (0,1; 0,2)
САД, мм рт.ст.	125 (120; 135)	125 (116; 132)	127 (120; 135)
ДАД, мм рт.ст.	77 (71; 83)	78 (71; 84)	75 (72; 81)
ЧСС, уд/мин	62 (54; 67)	65 (58; 73)	65 (62; 69)
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	83 (75; 97)	87 (79; 97)	89 (77; 99)
БАБ, n (%)	9 (50)	31 (65)	12 (60)
Диуретики, n (%)	5 (28)	21 (43)	10 (50)
Антагонисты кальция, n(%)	12 (66)	31 (65)	13 (65)
ИАПФ, n (%)	9 (50)	30 (63)	15 (75)
БРА, n (%)	8 (44)	15 (31)	4 (20)

Примечание: \*  $p < 0,05$  для сравнения группы нормальной МПК с группами остеопении и остеопороза.

Не было выявлено статистически значимых межгрупповых отличий у пациентов с остеопорозом и остеопенией по содержанию в крови витамина 25(ОН)Д, ПТГ, кальция и фосфора. Уровень витамина 25(ОН)Д в крови соответствовал его дефициту в организме, составив 17,5 (11,0; 26,6) нг/мл в группе остеопении и 16,9 (7,9; 23,5) нг/мл в группе остеопороза. Концентрации маркеров костного синтеза и резорбции (СІТР, РІNР, остеокальцина и щелочной фосфатазы) у больных с остеопорозом и остеопенией также статистически значимо не отличались. Уровень ОРГ был определен во всех группах и составил для группы с нормальной МПК – 4,7 (3,9; 4,7) пМ/л, с остеопенией – 4,9 (3,9; 7) пМ/л и с остеопорозом – 5,0 (4,2; 6,3) пМ/л (при межгрупповом сравнении разница не достигла статистической значимости). При

корреляционном анализе наблюдалась отрицательная взаимосвязь уровня OPG со значениями T-критерия шейки бедра в общей группе больных ( $r = -0,28, p < 0,05$ ).

**Артериальное давление и артериальная жесткость в группах сравнения.** Уровни центральных САД (цСАД) и ДАД (цДАД) у больных с остеопорозом были статистически значимо выше (составив 133 (120; 150) и 85 (80; 91) мм рт.ст. соответственно), чем у больных с нормальной МПК (цСАД-124 (108; 132) мм рт.ст., цДАД -77 (71; 83) мм рт.ст.) и с остеопенией (цСАД -124 (112; 132), цДАД -79(72; 84) мм рт.ст.). Уровни цПАД в группах сравнения статистически значимо не отличались, составив для пациентов группы 1 – 44 (33; 51) мм рт.ст., группы 2 – 42 (38; 53) мм рт.ст. и группы 3 – 48 (38; 62) мм рт.ст. У больных с остеопорозом СПВпл и СПВкф была статистически значимо выше, чем у пациентов с нормальной МПК и с остеопенией. Индекс аугментации у больных с остеопорозом составил 32 (28; 37), что оказалось статистически значимо выше у больных без нарушения МПК, где он был равен 26 (20; 32). Статистически значимых отличий по уровню ЛПИ между группами сравнения не наблюдалось (рисунок 2).

В связи с выявленными отличиями по уровню СПВ между группами с нормальной МПК и остеопорозом мы провели ROC-анализ для определения значений СПВ, предсказывающих наличие остеопороза. В нашей работе разделяющим значением для СПВкф, при которой со специфичностью 64% и чувствительностью 65% можно предполагать наличие у больного высокого риска остеопороза, стала величина 10,8 м/сек, соотношение шансов оказалось равным 3,25. Для СПВпл таким значением со специфичностью 70% и чувствительностью 60% стал уровень 14,2 м/сек, соотношение шансов – 3,45.

**Встречаемость и выраженность кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты в группах сравнения. Взаимосвязи кальциноза с маркерами костного обмена.** Статистически значимых отличий по встречаемости и выраженности как кальциноза коронарных артерий, так и кальциноза грудного отдела аорты между пациентами со сниженной МПК и пациентами с нормальной МПК не выявлено ( $p > 0,05$  для всех параметров) (таблица 2).

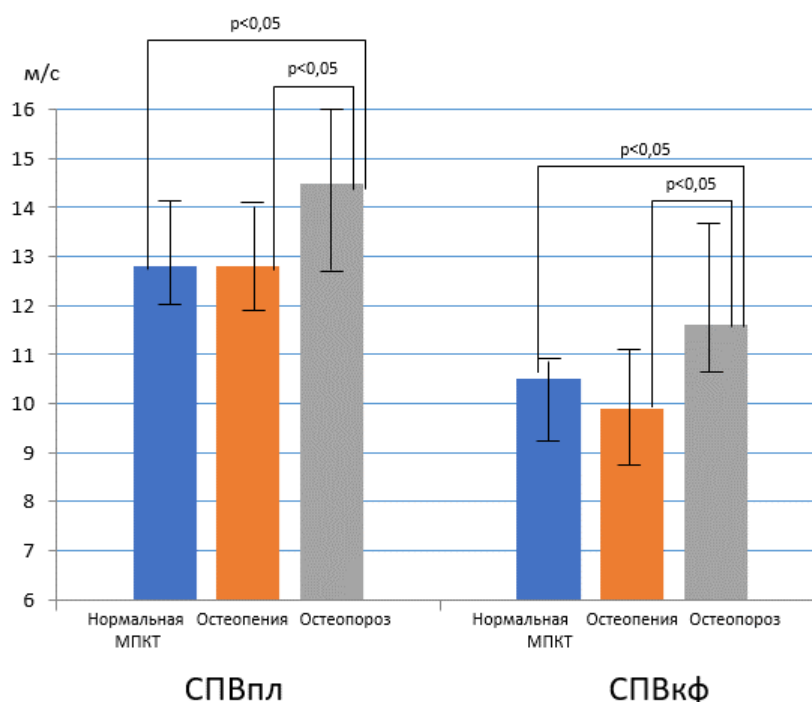


Рисунок 2 – Артериальная жесткость в группах с различной МПК

Таблица 2 – Выраженность и частота кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты в группах сравнения

Параметр	Нормальная МПК, группа 1, контрольная n=18	Остеопения, группа 2 n=48	Остеопороз, группа 3, контрольная n=20
Наличие коронарного кальциноза, n (%)	9 (50)	27 (56)	14 (70)
Наличие кальциноза грудного отдела аорты, n (%)	13 (72)	36 (75)	17 (85)
КИ коронарных артерий	4 (0; 75)	0,5 (0; 85)	36 (0; 159)
КИ в грудном отделе аорты	76,5 (0; 512)	140 (0; 784)	470 (28; 1126)

При этом больные с коронарным кальцинозом были статистически значимо старше и имели более высокие значения цСАД и цПАД, а также плечевого САД ( $p < 0,05$  для всех параметров), чем пациенты без коронарного кальциноза. При наличии коронарного кальциноза наблюдалась также более высокая артериальная жесткость, оцененная по СПВпл и показателю артериальной жесткости, независимому от уровня АД, САVI ( $p > 0,05$  для всех параметров). Больные с выявленным кальцинозом аорты также отличались от пациентов без наличия такового более старшим возрастом и более высокой артериальной жесткостью (статистически значимые межгрупповые различия по уровням СПВпл и САVI). Кроме того, у них был статистически значимо меньший уровень СКФ.

В связи с выявленной взаимосвязью кальциноза и артериальной жесткостью мы оценили вероятность обнаружения артериального кальциноза по значениям СПВпл. Особый интерес представляли пациенты со сниженной МПК. По результатам проведенного ROC-анализа разделяющим значением для СПВпл, при которой со специфичностью 61% и чувствительностью 63% можно предполагать наличие у больного высокого риска ССО со сниженной МПК наличие кальциноза коронарных артерий, явилось значение 13,2 м/сек. Отношение шансов составило 6,3. Разделяющим значением для СПВпл, при котором со специфичностью 68% и чувствительностью 74 % можно предполагать наличие у больного высокого риска ССО со сниженной МПК наличие кальциноза грудного отдела аорты, явилось значение 12,7 м/сек. Отношение шансов составило 2,7. Взаимосвязи выраженности кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты с изучаемыми параметрами в общей группе больных представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Взаимосвязи выраженности артериального кальциноза с изучаемыми параметрами в общей группе больных

	Кальциевый индекс коронарных артерий (r, p<0,05)	Кальциевый индекс аорты (r, p<0,05)
Возраст	0,5	0,48
САД плечевое	0,29	–
цСАД	0,26	0,22
цДАД	–	–
цПАД	0,3	0,24
СПВпл	0,22	0,32
САVI	0,3	–
СПВкф	–	–
СКФ	–	-0,27

Мы оценили наиболее значимый фактор, повлиявший в нашей работе на выраженность артериального кальциноза. В многофакторный пошаговый регрессионный анализ вошли следующие параметры: возраст, пол, факт курения, уровни плечевого САД, цСАД, цДАД, СПВпл, САVI, СПВкф, СКФ, ORG. Независимым предиктором повышения значений КИ коронарных артерий и грудного отдела аорты явился возраст больных (для КИ коронарных артерий –  $\beta=0,47$ ,  $p=0,0004$ , для КИ аорты –  $\beta=0,47$ ,  $p=0,005$ ).

**Сравнительная характеристика пациентов в подгруппах остеопении.** Пациенты с остеопенией, рандомизированные для разных схем лечения, не отличались по основным клиничко-демографическим параметрам, характеру принимаемой терапии и показателям

сосудистой стенки, оцениваемым в динамике: уровням плечевого АД и цАД, СПВкф и СПВпл, наличию и выраженности кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты (таблица 4).

Таблица 4 – Исходная клинико-демографическая характеристика в подгруппах сравнения

Параметр	Остеопения, подгруппа 2 Б (статины) n=22	Остеопения, подгруппа 2 А (бисфосфонат + статины) n=26	Достоверность различия, p
Возраст, лет	64 (52; 67)	67 (57; 74)	0,14
Женщины, n (%)	18 (82)	23 (88)	0,68
Гипертоническая болезнь, n(%)	21 (92)	22 (85)	0,35
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27 (24; 30)	25 (23; 27)	0,05
Курение, n (%)	1 (5)	4 (15)	0,35
Общий холестерин, ммоль/л	5,9 (5,1; 6,4)	6,2 (5,2; 6,8)	0,48
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,1 (3,0; 4,5)	4,1 (2,9; 4,7)	0,92
САД, мм рт.ст.	125 (114; 134)	123 (118; 129)	0,81
ДАД, мм рт.ст.	76 (69; 82)	78 (72; 84)	0,24
ЧСС, уд/мин	63 (55; 71)	66 (56; 77)	0,88
Кальциевый индекс коронарных артерий	0,5 (0; 81)	3,5 (0; 88)	0,77
Кальциевый индекс в аорте	84 (0; 567)	277 (0; 1134)	0,38
Наличие кальциноза коронарных артерий, n (%)	11 (50)	13 (50)	1,01
Наличие кальциноза грудного отдела аорты, n (%)	14 (64)	18 (69)	0,76
БАБ, n (%)	16 (73)	16 (62)	0,54
БРА, n (%)	7 (32)	8 (31)	1,02
ИАПФ, n (%)	12 (54)	18 (70)	0,37
Диуретики, n (%)	11 (50)	10 (39)	0,56
Антагонисты кальция, n (%)	11 (50)	20 (76)	0,07

При этом исходно в подгруппе 2А МПК поясничного отдела позвоночника была статистически значимо ниже, составив по Т-критерию -2 (-2,3; -1,8) и 0,829 (0,802; 0,860) г/см<sup>2</sup>, чем в подгруппе 2Б, где она была -1,2 (-1,6; -0,9) и 0,922 (0,864; 0,944) г/см<sup>2</sup>. Различий по МПК шейки бедра в подгруппах выявлено не было. В связи с чем в подгруппе 2А расчетный риск больших переломов и переломов шейки бедра оказался выше, чем в подгруппе 2Б. При этом при сравнении подгрупп с остеопенией по концентрации маркеров костного метаболизма не было выявлено значимых различий.



**Влияние комбинированной терапии алендронатом и розувастатином на изучаемые параметры.** Комбинированная терапия бисфосфонатом и статином у больных подгруппы 2А ожидаемо сопровождалась приростом костной массы в шейке бедра ( $p < 0,05$ ) (таблица 5).

Таблица 5 – Динамика МПК в подгруппах остеопении

Параметр	Остеопения, подгруппа 2 Б (статины) n=22			Остеопения, подгруппа 2 А (бисфосфонат + статины) n=26		
	исходно	12 мес.	$\Delta$	исходно	12 мес.	$\Delta$
Т-критерий п.о.	-1,2 (-1,6; -0,9)	-1,6 (-1,8; -1,0)	-0,2 (-0,3; -0,1)	-2,0 (-2,3; -1,8)	-1,5 (-2,2; -1,4)***	0,2 (-0,2; 0,4)
Т-критерий ш.б.	-1,2 (-1,5; -0,6)	1,1 (-1,5; -0,9)	0,0 (-0,2; 0,1)	-1,35 (-1,8; -0,9)	-1,2 (-1,5; -0,8)**	0,2 (0,0; 0,3)
МПК п.о., г/см <sup>2</sup>	0,922 (0,864; 0,944)	0,896 (0,844; 0,963)	-0,021 (-0,052; - 0,021)	0,829 (0,802; 0,860)	0,851 (0,810; 0,896)	0,020 (-0,020; 0,052)
МПК ш.б., г/см <sup>2</sup>	0,739 (0,687; 0,787)	0,744 (0,687; 0,820)	0,010 (-0,013; 0,043)	0,717 (0,676; 0,792)	0,721 (0,696; 0,803)**	0,012 (0,003; 0,034)

Примечание: Для внутригрупповой динамики: \*\* –  $p < 0,05$ , \*\*\* –  $p < 0,05$ . Сокращения: п.о. – поясничный отдел позвоночника, ш.б. – шейка бедра.

У пациентов с остеопорозом (группа 3, контрольная) спустя 12 мес. комбинированной терапии бисфосфонатом и статином также наблюдался прирост костной массы поясничного отдела позвоночника на фоне проводимой терапии по Т-критерию ( $p < 0,01$ ) и в граммах гидроксиапатита кальция ( $p < 0,05$ ) и шейки бедра в граммах гидроксиапатита кальция ( $p < 0,05$ ). Статистически значимой межгрупповой разницы по динамике уровня МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра не наблюдалось. Наблюдались разнонаправленные изменения значений расчетного риска переломов при разном ведении пациентов с остеопенией (таблица 6).

Пациенты обеих подгрупп наблюдения принимали витамин Д, что сопровождалось приростом уровня 25(ОН)Д плазмы крови на 10(1; 23) нг/мл в подгруппа 2А ( $p < 0,01$ ) и на 13(1;29) нг/мл в подгруппе 2Б, при этом не отмечалось межгрупповой разницы по динамике концентрации 25(ОН)Д. Терапия алендронатом у больных в подгруппе 2А сопровождалась статистически значимой динамикой маркеров костного обмена СТР, P1NP, остеокальцина и

ЩФ. В подгруппе 2Б динамики содержания сывороточных маркеров костного обмена не было, но отмечалась тенденция к приросту ОРГ.

Таблица 6 – Динамика риска переломов

	Остеопения						Остеопороз группа 3, контрольная (статины + бисфосфонат) n=20		
	Подгруппа 2 Б (статины) n=22			Подгруппа 2 А (бисфосфонат + статины) n=26			исходно	12 мес.	Δ
	исходно	12 мес.	Δ	исходно	12 мес.	Δ			
Риск больших переломов	5,5 (3,6;8)	6,2 (4,5; 9) **	0,8 (0,3; 1)	8,4 (7; 11) ##	7,7 (6,6;10) *	-0,6 (-1,2; 0,3)	12 (8,8;15,5)	9,9 (7,65;14)	-0,1 (-4,2;3,2)
Риск перелома шейки бедра	0,8 (0,4; 1,4)	1 (0,5; 1,5) *	0,2 (0,1;0,4)	1,9 (1,1; 2,8) ##	1,6 (1,1; 2,6) **	-0,4 (-0,7; 0,1)	4 (1,8;6,2)	2,3 (2,1;4,3) **	-0,3 (-2,6;0,1)

Примечание: для сравнения исходных значений между подгруппами: ## –  $p < 0,05$ . Для сравнения внутригрупповой динамики значений: \* –  $p < 0,1$  \*\* –  $p < 0,05$ .

Разница по динамике концентраций СІТР, РІНР, ЩФ в подгруппах сравнения оказалась статистически значимой, по динамике уровня остеокальцина – на уровне тенденции к статистической значимости (рисунок 3).

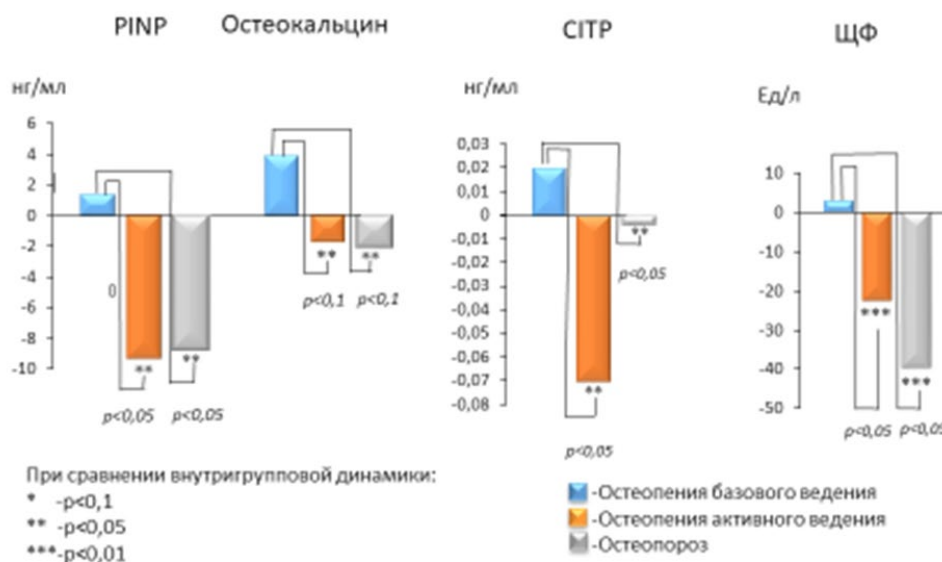


Рисунок 3 – Динамика маркеров костного метаболизма

**Динамика липидов крови.** Средняя доза розувастатина в подгруппах остеопении с различной схемой ведения не отличалась ( $p > 0,05$  для межгруппового сравнения) и составила в подгруппе 2А –  $19 \pm 7$  мг, в подгруппе 2Б –  $14 \pm 7$  мг. У пациентов в группе остеопороза (группа 3)

средняя доза розувастатина составила  $16 \pm 9$  мг. У всех больных были достигнуты целевые значения ЛПНП. Не наблюдалось различий по финальным значениям липидов крови в группах больных с остеопенией, принимавших и не принимавших алендронат. Не выявлено межгрупповой разницы по динамике уровней липидов крови ( $p > 0,05$  для всех исследуемых показателей липидного спектра крови).

**Динамика параметров артериальной жесткости.** На фоне приема комбинированной терапии бисфосфонатом и статином у больных в подгруппе 2А наблюдалась тенденция, а в группе остеопороза – статистически значимое снижение  $\alpha$ САД и  $\alpha$ ДАД и улучшение параметров артериальной жесткости, что проявлялось снижением СПВкф и САVI в подгруппе 2А и группе остеопороза (рисунки 4–5, таблица 7).

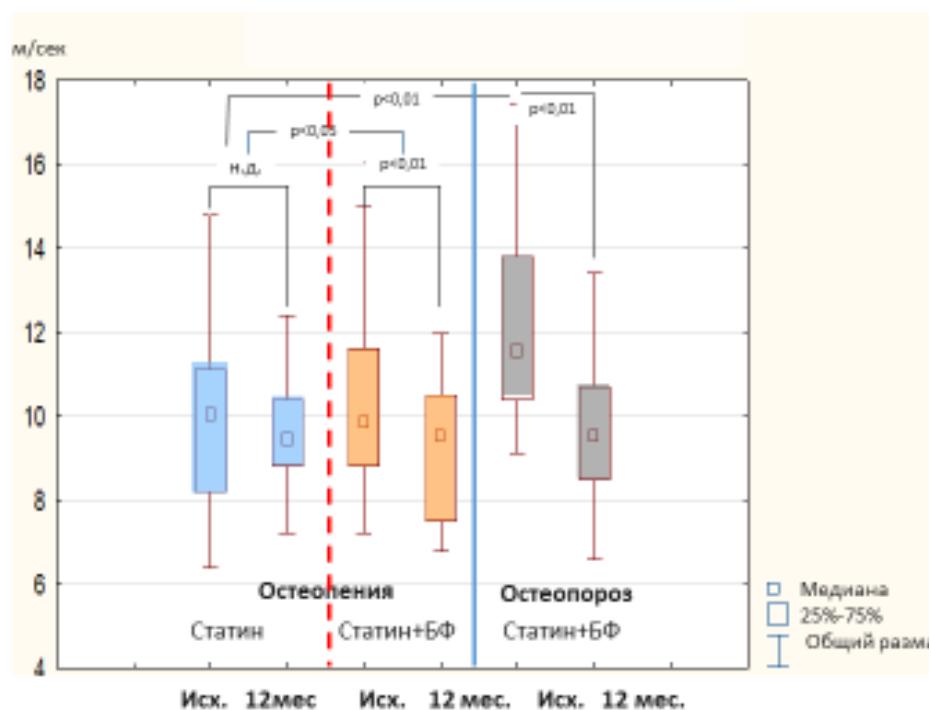


Рисунок 4 – Динамика СПВкф

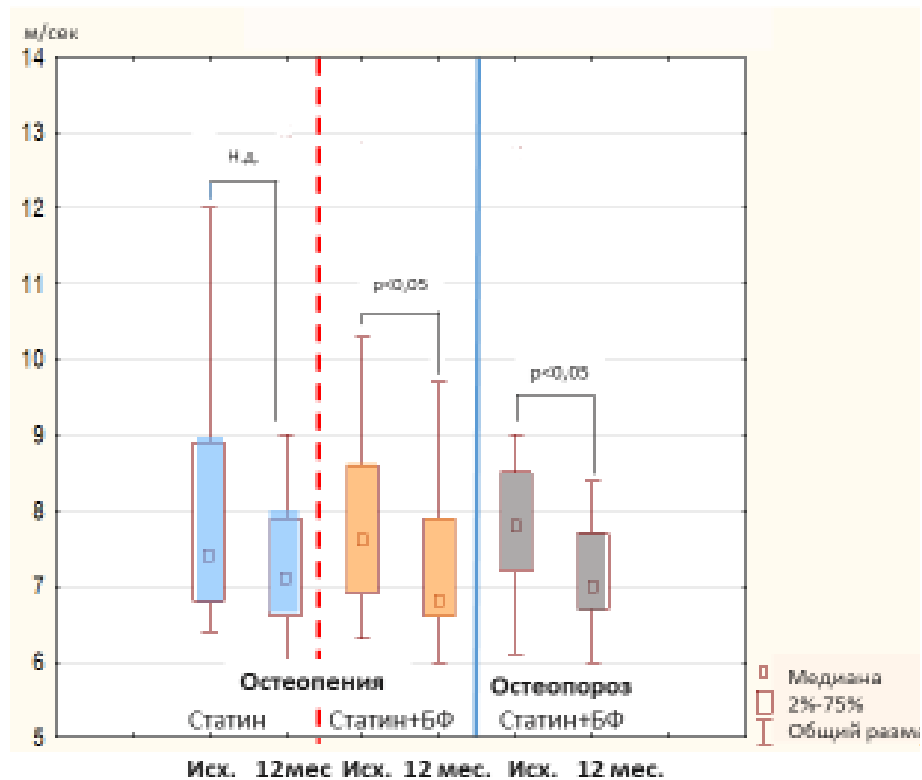


Рисунок 5 – Динамика САVI

**Взаимосвязи динамики параметров артериальной жесткости с динамикой параметров костного обмена и МПК.** По результатам проведенного корреляционного анализа нами не было выявлено статистически значимых ассоциаций между динамиками параметров артериальной жесткости и уровнями центрального и периферического АД и липидов крови. В подгруппе 2А выявлена корреляция между динамиками цСАД и цДАД (значимость динамик была на уровне тенденции к достоверности) и концентрации С1ТР ( $r = 0,399$  и  $r = 0,440$ ,  $p < 0,05$  для цСАД и цДАД соответственно). Кроме того, в подгруппе больных остеопении активного ведения (подгруппа 2А) была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между снижением значений САVI, тенденцией к снижению СПВпл и увеличением у них МПК шейки бедра ( $r = -0,479$ ,  $p < 0,05$  и  $r = -0,418$ ,  $p < 0,05$ , для САVI и СПВпл соответственно).

**Динамика артериального кальциноза.** Комбинированная терапия розувастатином и алендронатом в течение 12 мес. не повлияла на встречаемость и выраженность кальцификации коронарных артерий и грудного отдела в подгруппе 2А и в группе остеопороза.

Таблица 7 – Динамика АД и параметров артериальной жесткости

Параметр	Остеопения, подгруппа 2 Б (статины) n=22			Остеопения, подгруппа 2 А (бисфосфонат + статины) n=26			Досто- вер- ность разли- чия исход- ных показа- телей, p	Досто- вер- ность раз- личия динамик, p
	исходно	12 мес.	Δ	исходно	12 мес.	Δ		
САД, мм рт.ст.	125 (114; 134)	126 (118; 130)	1 (-6; 8)	123 (118; 129)	122 (110; 132)	0 (-10; 6)	0,81	0,32
ДАД, мм рт.ст.	76 (69; 82)	75 (70; 84)	-1 (-4; 3)	78 (72; 84)	78 (72; 83)	0 (-8; 5)	0,24	0,73
цСАД, мм рт.ст.	128 (110; 139)	119 (115; 127)	-2 (-8; 3)	120 (114; 129)	118 (105;125)*	-5,5 (-13; 6)*	0,44	0,71
цДАД, мм рт.ст.	80 (71; 87)	81 (75; 86)	1 (-1,5; 8,5)	78 (75; 81)	76 (70; 82)*	-2 (-5; 5)*	0,68	0,52
цПАД, мм рт.ст.	48 (36; 57)	42 (38; 46)	-4 (-9; 3)	42 (38; 50)	41 (35; 50)	-2 (-8;5)	0,42	0,72
СПВкф, м/сек	10,0 (8,2; 11,1)	9,5 (8,8; 10,4)	0,2 (-1,7; 1)	9,9 (8,8; 11,6)	9,5 (7,5; 10,5)***	-1 (-1,8; -0,2) ***	0,56	0,02
СПВпл, м/сек	13,0 (11,4; 14,0)	13,4 (11,7;14,4)	0,1 (0,7; -1,1)	13,5 (12,0; 15,8)	13,1 (12,5; 14,5)*	-0,6 (-1,7; 0,6)	0,089	0,07
САVI	7,4 (6,8; 8,9)	7,1 (6,6;7,9)*	-0,2 (-1,4;0,0)	7,6 (6,9;8,6)	6,8 (6,6; 7,9)**	-0,3 (-1,4; 0,0)	0,95	0,91
ЛПИ	0,99 (0,90; 1,08)	0,96 (0,90; 1,05)	-0,02 (-0,07; 0,06)	1,02 (0,99; 1,06)	1,00 (0,96; 1,09)	-0,01 (-0,08; 0,06)	0,25	0,92

Примечание: для внутригрупповой динамики p значения представлены для критерия Вилкоксона: \* – p<0,1; \*\* – p<0,05; \*\*\* – p<0,01.

**Безопасность терапии.** Показатели безопасности терапии БФ, витамином Д и препаратами кальция в течение 12-месячного срока наблюдения, концентрация кальция и фосфора в крови и моче, а также СКФ в подгруппе 2А и группе остеопороза статистически значимо не отличались по сравнению с исходными. Отличий между подгруппами остеопении по финальным значениям и по динамике концентрации кальция и фосфора в крови и моче не наблюдалось. В обеих подгруппах остеопении (2А и 2Б) и группе остеопороза (группа 3, контрольная) на фоне 12 мес. терапии динамика уровней общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов не сопровождалась повышением уровня трансаминаз и КФК сыворотки крови.

### **Выводы**

1. У больных с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и остеопорозом показатели центрального АД и артериальная жесткость были выше, чем у пациентов с остеопенией и с нормальной МПК ( $p < 0,05$  для всех параметров). При этом у больных с атеросклерозом брахиоцефальных артерий шанс иметь остеопороз увеличивается при повышении СПВпл более 14,2 м/с и при СПВкф более 10,8 м/сек в 3,5 раза и 3,3 раза соответственно.

2. Сравнение пациентов со сниженной и нормальной МПК не выявило статистически значимых отличий между ними по наличию и выраженности кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты ( $p > 0,05$  для всех параметров).

3. Наличие и интенсивность кальциноза коронарных артерий и аорты положительно коррелируют с риском переломов и показателями артериальной жесткости. Единственным независимым предиктором повышения значений КИ коронарных артерий является возраст больного.

4. На фоне приема комбинированной терапии бисфосфонатом и статином у больных с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и сниженной МПК наблюдалось достоверное улучшение параметров артериальной жесткости, что проявлялось снижением СПВкф и САVI. При этом в подгруппе остеопении наблюдалась положительная корреляция снижения жесткости стенок артерий (САVI) с приростом МПК шейки бедра ( $p < 0,05$ ).

5. Присоединение бисфосфоната к статиному у пациентов с остеопенией не внесло дополнительного вклада в снижение уровня липидов крови, не сопровождалось уменьшением интенсивности кальциноза исследуемых сосудов по сравнению с терапией статином.

## Практические рекомендации

1. Пациентам с атеросклерозом брахиоцефальных артерий целесообразно определение артериальной жесткости (аппланационная тонометрия, объемная сфигмография) для определения дальнейшей тактики ведения. При выявлении у таких пациентов СПВпл  $\geq 14,2$  м/сек или СПВкф  $\geq 10,8$  м/сек необходимо проведение денситометрии, поскольку у них повышается вероятность наличия остеопороза в 3,5 и 3,3 раза соответственно.

2. Пациентам с атеросклерозом брахиоцефальных артерий при стенозировании менее 50% и сниженной МПК рекомендуется оценка артериальной жесткости (объемная сфигмография) для определения целесообразности проведения МСКТ коронарных артерий и грудного отдела аорты. У такой категории пациентов при уровне СПВпл  $\geq 13,2$  м/сек повышен риск наличия кальциноза коронарных артерий в 6,3 раза, а при уровне СПВпл  $\geq 12,7$  м/сек повышен риск наличия кальциноза грудного отдела аорты в 2,7 раз.

3. Пациентам с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и остеопенией целесообразно назначать комбинированную терапию алендронатом и розувастатином для улучшения артериальной жесткости и снижения риска переломов.

## Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Aslamyany, N. Arterial stiffness and coronary calcifications in patients with high risk of cardiovascular disease and low bonemineral density / N. Aslamyany, F. Ageev, S. Ternovoy, Z. Blankova, O. Ryabceva, N. Irtuganov, M. Ogerelieva, I. Fedotenkove // Journal of Hypertension. – 2014. – Vol, 32, e-Supplement 1. – P. E525.

2. Асланян, Н.С. Взаимосвязь артериального кальциноза и остеопороза. Влияние терапии бисфосфонатами на сосудистую стенку / Н.С. Асланян, З.Н. Бланкова, М.В. Вицения, Г.В. Михайлов, Б.Д. Кулев, Ф.Т. Агеев // Сердце. – 2016. – № 3. – С. 151-160.

3. Асланян, Н.С. Артериальная жесткость у больных высокого сердечно-сосудистого риска с нарушением минерального обмена костной ткани / Н.С. Асланян, З.Н. Бланкова, М.В. Вицения, М.Д. Смирнова, Г.В. Михайлов, Ф.Т. Агеев // Сердце. – 2016. – № 5. – С. 363–368.

4. Бланкова, З.Н. Артериальная жесткость и кальциноз коронарных артерий и аорты у больных с гипертонической болезнью и остеопорозом / З. Н. Бланкова, Н.С. Асланян, М. А. Шария, И. С. Федотенков, М. В. Вицения, М.Д. Смирнова, Г.В. Михайлов, Ф.Т. Агеев // Тезисы

ХII всероссийского конгресса «Артериальная гипертония 2016: итоги и перспективы». – М.: Издательство: ООО «ИнтерМедсервис», 2016. – С. 10-11.

5. Бланкова, З.Н. Кальциноз коронарных артерий и аорты у больных высокого сердечно-сосудистого риска со сниженной минеральной плотностью костной ткани / З.Н. Бланкова, Н.С. Самсонова, И.В. Барина, И.С. Федотенков, М.А. Шария, С.К. Терновой, Ф.Т. Агеев // Кардиологический вестник. – 2018. – № 1. – С. 23-29.

6. Бланкова, З.Н. Возможности комбинированной терапии алендроновой кислотой и розувастатином по влиянию на кальциноз коронарных артерий и аорты у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с остеопенией / З.Н. Бланкова, Н.С. Самсонова, И.С. Федотенков, М.А. Шария, С.К. Терновой, О.Ю. Рябцева, В.П. Масенко, Ф.Т. Агеев // Евразийский кардиологический журнал (приложение). – 2019. – № 2. – С. 157.

7. Бланкова, З.Н. Взаимосвязь артериальной жесткости с кальцинозом коронарных артерий и аорты у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска со сниженной минеральной плотностью костной ткани / З.Н. Бланкова, Н.С. Самсонова, И.С. Федотенков, М.А. Шария, С.К. Терновой, А.А. Орловский, О.Н. Свирида, Ф.Т. Агеев // Евразийский кардиологический журнал (приложение). – 2019. – № 2. – С. 292.

8. Бланкова, З.Н. Влияние комбинированной терапии бисфосфонатом и статином на параметры артериальной жесткости у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и остеопенией / З.Н. Бланкова, Н.С. Самсонова, И.В. Барина, О.Ю. Рябцева, В.П. Масенко, Ф.Т. Агеев // Кардиологический вестник. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 49-57.

### **Патент**

Патент № 2723361 Способ прогнозирования наличия кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты по уровню артериальной жесткости у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений со сниженной минеральной плотностью костной ткани / М.А. Шария, Н.С. Самсонова, Ф.Т. Агеев, И.С. Федотенков, С.К. Терновой, З.Н. Бланкова; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный Медицинский Исследовательский Центр Кардиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России); опубл. 10.06.2020.