

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

28 (291) 2016



CARDIOLOGY

MEDICAL ALPHABET

Russian Professional Medical Journal

КАРДИОЛОГИЯ

том № 2

Репринт

**Хроническая сердечная
недостаточность:
метаболизм костной
ткани и динамика
биохимических
костных маркеров при
антиостеопоротическом
лечении**

В. Н. Ларина, Т. Н. Распопова,
А. П. Ройтман, Д. Г. Карпенко,
М. Г. Головки

*Chronic heart failure: bone
metabolism and biochemical
markers of bone turnover dynamics
under antiosteoporosis therapy*

V. N. Larina, T. N. Raspopova, A. P. Roitman,
D. G. Karpenko, M. G. Golovko

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36223

www.medalfavit.ru

Хроническая сердечная недостаточность: метаболизм костной ткани и динамика биохимических костных маркеров при антиостеопоротическом лечении

В. Н. Ларина, д.м.н., проф.¹

Т. Н. Распопова, врач клинической лабораторной диагностики¹, зав. отделом лабораторной диагностики²

А. П. Ройтман, д.м.н., проф.³

Д. Г. Карпенко, ассистент¹

М. Г. Головкин, к.м.н., доцент¹

¹Кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы

³Кафедра клинической лабораторной диагностики ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

Chronic heart failure: bone metabolism and biochemical markers of bone turnover dynamics under antiosteoporosis therapy

V. N. Larina, T. N. Raspopova, A. P. Roitman, D. G. Karpenko, M. G. Golovko

¹The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; Diagnostic Clinical Center No. 1, the Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Moscow, Russia

Резюме

Цель. Оценка костного метаболизма и его изменение под влиянием антиостеопоротической терапии при ХСН. **Методы исследования.** В исследование включены 70 больных (30 мужчин и 40 женщин) от 56 до 88 лет с ХСН II–III ФК вследствие ИБС и (или) АГ. Группу сравнения составили 40 больных (10 мужчин и 30 женщин) от 57 до 88 лет с заболеваниями сердечно-сосудистой системы без симптомов ХСН. Первую группу составили больные с ХСН и остеопорозом (ОП), которые принимали алендроновую кислоту в дозе 70 мг в неделю, карбонат кальция 1000 мг и активные метаболиты витамина D₃ 400 МЕ в сутки, вторую группу — 22 больных с ХСН и ОП, но без антиостеопоротической терапии. Проводились клиническое и лабораторное обследование с определением уровня остеокальцина, С-концевого телопептида коллагена I типа (β-CTX), паратиреоидного гормона (ПТГ), 25-ОН витамина D, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического фермента (NT-proBNP). Минеральная плотность кости (МПК) оценивалась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Обследование больных проводилось при включении, через три и 12 месяцев; ДРА — не менее чем через год после исходного исследования. **Результаты.** Остеопороз выявлен у 64,3% больных с ХСН и у 27,5% группы сравнения; $p < 0,001$. При ХСН уровни ПТГ, β-CTX были выше, а витамина D и СКФ ниже при сравнении с больными группы сравнения. У больных первой группы отмечалось изменение МПК L₂–L₄ с 0,836 (0,700–1,021) до 0,835 (0,788–1,214) г/см²; $p = 0,019$ и МПК FN с 0,653 (0,582–0,725) до 0,745 (0,651–0,781) г/см²; $p = 0,132$. Через три месяца от начала антиостеопоротической терапии в первой группе больных наблюдалось снижение уровня β-CTX на 37,7% от исходного значения, остеокальцин на 17,4%. У больных второй группы показатели МПК L₂–L₄ ухудшились с 0,982 (0,761–1,003) до 0,627 (0,621–0,633) г/см² ($p = 0,028$), МПК FN с 0,679 (0,619–0,741) до 0,539 (0,538–0,541) г/см² ($p = 0,045$). При однофакторном анализе подтверждена ассоциация между β-CTX и снижением МПК ($p = 0,020$; ОШ 6,5; 95% ДИ 1,35–31,4); ПТГ ($p = 0,010$; ОШ 4,8; 95% ДИ 1,45–15,8), остеокальцином ($p < 0,001$; ОШ 17,7; 95% ДИ 4,2–74,2), СКФ < 50 мл/мин. ($p = 0,040$; ОШ 3,3; 95% ДИ 1,1–10,6), переломами, возникшими при наблюдении ($p = 0,049$; ОШ 3,4; 95% ДИ 1,0–11,5). **Заключение.** Остеопороз выявлялся у 64,3% больных с ХСН и у 27,5% больных группы сравнения. β-CTX и остеокальцин взаимосвязаны у пациентов с ХСН и группы сравнения, что свидетельствовало об ускорении костного обмена у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. В процессе антиостеопоротической терапии наблюдалось значимое снижение уровня β-CTX через три месяца и увеличение МПК L₂–L₄ FN через 12 месяцев от начала терапии. β-CTX снижался раньше и в большей степени, чем остеокальцин, что свидетельствовало о более позднем ответе на лечение процесса костеобразования. Связь β-CTX с NT-proBNP и СКФ позволяет рассматривать повышение β-CTX в качестве показателя тяжести ХСН.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, остеопороз, сердце, маркеры костного обмена, лечение, остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена I типа.

Summary

The aim of this study was to evaluate the bone metabolism and their changing after antiosteoporosis treatment in patients with chronic heart failure (CHF). Methods. 70 patients (30 males and 40 females) aged 56–88 years with CHF II–III FC NYHA due to hypertension or coronary heart disease were enrolled. 40 patients of the control group (10 males and 30 females) aged 57–88 years had cardiovascular diseases without symptoms of CHF. The patients with CHF and OP were randomly assigned to different therapies: first group of combination of alendronate, calcium and vitamin D supplements; second group of no antiosteoporosis treatment. Examination included echocardiography, laboratory assessment (C-terminal telopeptide of type I collagen β-CTX, osteocalcin, parathyroid hormone (PTH), 25-hydroxyvitamin D 25(OH)D, NT-proBNP) which were evaluated at baseline and at 3–12 months of the treatment. Bone mineral density (BMD) in the lumbar spine and femoral neck assessment using dual-energy X-ray absorptiometry were evaluated at baseline and at more than 12 months of the treatment. **Results.** OP was revealed in 64.3% CHF patients and in 27.5% patients of control group. Levels of PTH, β-CTX were higher, 25(OH)D and GFR were lower compared with patients of control group. Increasing of BMD L₂–L₄ from 0.836 (0.700–1.021) to 0.835 (0.788–1.214) g/cm²; $p = 0.019$; BMD FN from 0.653 (0.582–0.725) to 0.745 (0.651–0.781) g/cm²; $p = 0.132$; decreasing β-CTX and osteocalcin were in patients of the first group. BMD L₂–L₄ decreased from 0.982 (0.761–1.003) to 0.627 (0.621–0.633) g/cm² ($p = 0.028$), BMD FN from 0.679 (0.619–0.741) to 0.539 (0.538–0.541) g/cm² ($p = 0.045$). β-CTX was associated with BMD ($p = 0.020$; OR 6.5; 95% CI 1.35–31.4), PTH ($p = 0.010$; OR 4.8; 95% CI 1.45–15.8), osteocalcin ($p < 0.001$; OR 17.7; 95% CI 4.2–74.2), GFR < 50 ml/min. ($p = 0.040$; OR 3.3; 95% CI 1.1–10.6) follow up fractures ($p = 0.049$; OR 3.4; 95% CI 1.0–11.5). **Conclusion.** Osteoporosis was revealed in 64.3% CHF patients and in 27.5% patients of control group. Association of the β-CTX and osteocalcin confirmed the bone turnover increasing in patients with cardiovascular diseases. β-CTX decreasing in 3 months and increasing of BMD L₂–L₄ FN in 12 months of the antiosteoporosis treatment were determined. β-CTX decreased earlier and markedly compared with osteocalcin that suggest about late antiosteoporosis treatment response of the bone formation process. The results suggest that increasing β-CTX could influence bone loss and CHF severity.

Key words: heart failure, osteoporosis, heart, bone turnover markers, treatment, osteocalcin, osteocalcin, C-terminal telopeptide of type I collagen.

Параллельно с достижениями по ранней профилактике и лечению артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) наблюдается нарастание случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая выявлена более чем у 8 млн человек в Российской Федерации и у 15 млн в европейской популяции [1]. С возрастом увеличивается вероятность развития не только кардиоваскулярных заболеваний, но и заболеваний других систем. Нарушение метаболизма костной ткани, в частности, остеопороз, представляет собой одно из таких заболеваний. Медико-социальная значимость данного заболевания определяется его распространенностью и серьезными последствиями переломов костей скелета, нередко возникающих при минимальной травме. Особенности метаболизма костной ткани у больных с ХСН изучены недостаточно, и лишь единичные сообщения представлены в работах российских и зарубежных авторов [2, 3].

Расширение знаний о механизмах снижения плотности и прочности костной ткани при ХСН необходимо для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий, особенно на амбулаторном этапе, с целью замедления патологического костного ремоделирования и прогрессирования заболевания.

Цель исследования. Оценка костного метаболизма и его изменение под влиянием антиостеопоротической терапии у больных с ХСН.

Методы исследования. В открытое сравнительное проспективное исследование были включены 70 больных (30 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 56 до 88 лет с ХСН II–III функциональных классов (ФК), развившейся вследствие ИБС и (или) АГ.

Группу сравнения составили 40 больных (10 мужчин и 30 женщин) в возрасте от 57 до 88 лет с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (АГ, ИБС, стабильная стенокардия напряжения, нарушения ритма сердца и др.) без симптомов и признаков ХСН.

Всем пациентам были проведены общепринятые клиническое и комплексное лабораторные обследования на базе клинико-диагностической ла-

боратории диагностического клинического центра (ДКЦ) № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Биохимические показатели определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi (Boehringer Mannheim, Германия) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. В сыворотке крови определяли содержание электролитов (калия и натрия), мочевой кислоты, альбумина, глюкозы, общего кальция, ионизированного кальция, фосфора, показатели липидного спектра. Функциональное состояние почек оценивалось по уровню креатинина, мочевины и калия крови.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле CKD-EPI (модифицированная формула MDRD — Modification of Diet in Renal Disease Study Equation) [4].

Хроническую болезнь почек (ХБП) диагностировали согласно NKF K/DOQI, (Guidelines 2002) при уровне СКФ менее 60 мл/мин./1,73 м², которая сохранялась на протяжении трех месяцев и более даже при отсутствии других маркеров повреждения почек [5].

В качестве показателей, отражающих состояние костного обмена, использовался блок иммунохимических исследований, включавший маркеры костного синтеза (остеокальцин), резорбции (С-концевой телопептид коллагена I типа, β -СТХ) и регулятор концентрации кальция в крови — паратиреоидный гормон (ПТГ). Определение уровня остеокальцина, β -СТХ и ПТГ проводилось на анализаторе cobas 6000, иммунохимический модуль E 601 (Roche, Швейцария) по уникальной технологии электрохемилюминесценции с использованием реагентов производителя.

Референсные значения для С-концевого телопептида коллагена I типа составили для мужчин в возрасте 50–70 лет менее 704 пг/мл, старше 70 лет менее 854 пг/мл; для женщин в постменопаузе менее 1008 пг/мл; для остеокальцина для мужчин в возрасте старше 50 лет 14–46 нг/мл; для женщин в постменопаузе 15–46 нг/мл; для паратиреоидного гормона 1,6–6,9 пмоль/л.

Определение уровня 25-ОН витамина D осуществлялось на иммунохимическом анализаторе LIAISON (DiaSorin, Италия) по стандартной методике с использованием реагентов производителя.

Концентрация N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического фермента (NT-proBNP) оценивалась с помощью иммуноферментного анализа (набор для определения NT-proBNP, Biomedica, Словакия). Результаты выражали в пг/мл с референсным значением менее 169 пг/мл.

Всем больным было выполнено денситометрическое исследование методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) на аппарате Lunar Prodigy (General Electric, США). Исследовали минеральную плотность кости (МПК) в поясничном отделе позвоночника (L₂–L₄) и доминантной шейке бедренной кости (Femoral Neck, FN). Костную массу оценивали по содержанию минералов на единицу площади костной ткани (г/см²), а также от среднего показателя пиковой костной массы молодых женщин (Т-критерий) в стандартных отклонениях (СО). Определение остеопенического синдрома проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ: Т-критерий в диапазоне –1 до –2,4 СО расценивали как остеопению, при Т-критерии –2,5 и ниже диагностировали остеопороз [6].

Электрокардиографическое и эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследования проводили всем пациентам. При проведении ЭхоКГ придерживались рекомендаций, предложенных Американской ассоциацией эхокардиографов.

Клиническое, инструментальное и лабораторное обследования проводились исходно при включении больного в исследование, через три и 12 месяцев. Повторная ДРА проводилась не менее чем через год после исходного исследования.

Больные с ХСН получали медикаментозную терапию согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ХСН: ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРАП), бета-адреноблокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов, диуретики; по показаниям дигоксин, антикоагулянты, статины. Больные группы сравнения получали группы препаратов, аналогичные для лечения ХСН.

Пациенты, имевшие сниженную МПК по результатам ДРА, были консультированы эндокринологом ДКЦ № 1 по поводу вторичной профилактики и медикаментозной терапии остеопороза.

Таблица 1
Лабораторные показатели больных с ХСН и группы сравнения при первичном осмотре

Показатель	ХСН, n = 70	Группа сравнения, n = 40	p
Альбумин, г/л*	42 (38,5–43,7)	42 (40,0–43,4)	0,658
Мочевая кислота, мкмоль/л*	406 (322–467)	333 (248–396)	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л*	5,7 (5,0–6,7)	5,7 (5,1–6,3)	0,536
HbA1c, %*	5,9 (5,5–6,6)	5,7 (5,5–6,3)	0,454
Общий холестерин, ммоль/л*	5,2 (4,4–6,1)	5,5 (4,5–6,6)	0,105
ЛПНП, ммоль/л*	2,9 (2,3–3,7)	3 (2,4–3,6)	0,372
Триглицериды, ммоль/л*	1,4 (0,9–2,4)	1,7 (1,2–2,1)	0,580
ТТГ, мМЕд/л*	2,3 (1,5–4,1)	2 (1,6–2,9)	0,454
Креатинин, мкмоль/л*	103 (85–116)	89,9 (81–105)	0,013
Мочевина, ммоль/л*	7,6 (6,0–9,3)	5,9 (4,7–7,8)	< 0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ² *	55,5 (47–64)	60,5 (55,5–68)	0,036
Кальций общий, ммоль/л*	2,4 (2,3–2,5)	2,4 (2,3–2,5)	0,526
Кальций ионизированный, ммоль/л*	1,04 (1,0–1,08)	1,05 (1,01–1,09)	0,352
Гемоглобин, г/л*	13,3 (12,3–14,1)	13,4 (12,7–13,8)	0,649
Гематокрит, %*	40,5 (38–44)	40,3 (39–42)	0,584
Фосфор, ммоль/л*	1,13 (1,02–1,27)	1,13 (1,00–1,21)	0,395
NT-proBNP, пг/мл*	1043 (170–1760)	121 (60–295)	< 0,001

Примечание: * — данные указаны в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей, p — достоверность различий при сравнении больных с ХСН и группы сравнения.

Пациентам с ХСН и диагностированным остеопорозом было предложено наблюдение по влиянию терапии бисфосфонатами на костную ткань. Первую группу составили больные с ХСН и остеопорозом, которые принимали антиостеопоротическую терапию (n = 23). Вторую группу составили 22 больных с диагностированным остеопорозом, которые отказались принимать антиостеопоротическую терапию. Последнюю назначали в соответствии с клиническими рекомендациями по профилактике и ведению больных с остеопорозом Российской ассоциации по остеопорозу [6]. Больные с остеопорозом получали препараты алендроновой кислоты в дозе 70 мг в неделю, карбоната кальция 1 000 мг в день и активными метаболитами витамина D₃ 400 МЕ в сутки. Согласно международным правилам все больные были проинформированы о возможных побочных эффектах назначаемых препаратов.

Исследование было одобрено этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова. Больные принимали участие в исследовании с мая 2011-го по май 2014 года. Период наблюдения за больными составил 26,5 (11,3) месяца.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ SPSS 16.0 и Statistica 6.0. Описательная статистика качественных переменных представлена в виде ча-

стот и процентов, непрерывных количественных данных: при нормальном распределении в виде среднего значения и стандартного отклонения, при ненормальном распределении в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей распределения значений показателя. Ассоциации между переменными выявляли с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона при нормальном распределении сравниваемых выборок и коэффициента корреляции Спирмена при ненормальном распределении. Для оценки взаимосвязи показателей определялось отношение шансов (ОШ) и его 95-процентный доверительный интервал (ДИ) при однофакторном анализе в модели логистической регрессии. Различия считали статистически значимым при значениях двустороннего p < 0,05.

Результаты. Больные с ХСН и группы сравнения были сопоставимы по полу (p = 0,611), возрасту (p = 0,135), индексу массы тела (p = 0,103), сопутствующим АГ (p = 0,913), сахарному диабету (0,194), ХБП (p = 0,279), гемодинамическим показателям. У больных с ХСН чаще встречались ИБС (p < 0,001) и фибрилляция предсердий (p = 0,003) по сравнению с больными группы сравнения. Больные с ХСН чаще принимали в комплексной терапии фуросемид (p < 0,001) и АМКР (p < 0,001). Переломы костей периферического скелета в анамнезе имелись у 24 (34,3 %) больных с ХСН и у 14 (35 %) больных группы

сравнения (p = 0,939), из них переломы шейки бедра имелись у четырех (16,7 %) больных с ХСН и ни у одного пациента из группы сравнения.

По данным ЭхоКТ-исследования, среди больных с ХСН имелась более выраженная дилатация левых (p < 0,001) и правых камер сердца; p < 0,001. ФВ ЛЖ у больных с ХСН составила 55 (38–60)%, в группе сравнения 63 (60–64)%; p < 0,001.

Результаты лабораторного исследования наблюдавшихся больных представлены в табл. 1.

Здесь и далее: HbA1c — гликированный гемоглобин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТТГ — тиреотропный гормон, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического фермента.

Значения МПК, ПТГ, витамина D и маркеров костного обмена представлены в табл. 2.

Здесь и далее: МПК — минеральная плотность кости, L₂-L₄ — поясничные позвонки, FN — шейка бедренной кости, ПТГ — паратиреоидный гормон, β-СТХ — С-концевой телопептид коллагена I типа.

Больные двух групп были сопоставимы по большинству биохимических показателей, однако наблюдались различия по значению мочевой кислоты, креатинина, мочевины, СКФ и NT-proBNP.

Проведенный анализ показал, что у больных с ХСН уровень ПТГ превышал на 25,4 % значение данного показателя у больных группы сравнения. Концентрация β-СТХ колебалась от 72,6 до 902,2 пг/мл у больных с ХСН, от 161 до 900 пг/мл у больных группы сравнения и не превышала верхнюю границу нормы в двух группах больных.

Сывороточный уровень остеокальцина был в пределах 10,0–58,0 нг/мл у больных с ХСН, 12,8–44 нг/мл в группе сравнения. Мы наблюдали превышение верхней границы нормы этого показателя у некоторых пациентов с ХСН, однако в группе сравнения отклонений от нормы выявлено не было.

Дефицит эстрогенов наблюдался у 12,5 % женщин с ХСН и у 11,8 % группы сравнения. Дефицит тестостерона имелся у 21,0 % мужчин с ХСН и у 22,0 % мужчин группы сравнения.

Среди обследованных по результатам ДРА остеопороз был выявлен у 45

(64,3%) больных с ХСН и у 11 (27,5%) больных группы сравнения; $p < 0,001$.

Динамика биохимических маркеров костного обмена, ПТГ и витамина D у пациентов разных групп на фоне антиостеопоротической терапии и без терапии представлена в табл. 3, 4, 5, 6.

Анализ МПК через 12 месяцев наблюдения показал, что у больных с ХСН и остеопорозом, получавших терапию бисфосфонатами, отмечалось изменение МПК L_2-L_4 с 0,836 (0,700–1,021) до 0,835 (0,788–1,214) г/см², $p = 0,019$ и МПК FN с 0,653 (0,582–0,725) до 0,745 (0,651–0,781) г/см²; $p = 0,132$.

Через три месяца от начала антиостеопоротической терапии в группе больных с ХСН наблюдалось снижение уровня β -СТХ на 37,7% от исходного значения, остеокальцина на 17,4%.

Без антиостеопоротической терапии у больных с ХСН и остеопорозом наблюдалось статистически значимое ухудшение показателей МПК L_2-L_4 с 0,982 (0,761–1,003) до 0,627 (0,621–0,633) г/см² ($p = 0,028$) и МПК FN с 0,679 (0,619–0,741) до 0,539 (0,538–0,541) г/см²; $p = 0,045$.

В процессе наблюдения перелома костей скелета возникли у 15 (21,4%) больных с ХСН и у четырех (10%) больных группы сравнения.

Установлена корреляционная связь между МПК FN и β -СТХ ($p = 0,034$; $r = -0,23$), ПТГ ($p = 0,016$; $r = -0,25$), СКФ ($p = 0,014$; $r = -0,24$), переломами в анамнезе ($p < 0,001$; $r = -0,43$) и возникшими при наблюдении ($p < 0,001$; $r = -0,39$). Помимо этого наблюдалась корреляция между МПК L_2-L_4 и уровнем витамина D ($p < 0,001$; $r = 0,39$), β -СТХ ($p = 0,008$; $r = -0,29$), переломами в анамнезе ($p < 0,001$; $r = -0,33$) и возникшими при наблюдении ($p = 0,018$; $r = -0,23$). β -СТХ коррелировал с остеокальцином ($p < 0,001$; $r = 0,63$), СКФ ($p = 0,007$; $r = -0,29$), NT-proBNP ($p = 0,046$; $r = 0,31$) и возникновением переломов костей при наблюдении ($p = 0,046$; $r = 0,22$).

У больных с ХСН имелась корреляционная связь между МПК FN и переломами как в анамнезе ($p < 0,001$; $r = -0,46$), так и при наблюдении ($p = 0,003$; $r = -0,37$), а также между МПК L_2-L_4 и уровнем витамина D ($p = 0,007$; $r = 0,37$), переломами в анамнезе ($p = 0,001$; $r = -0,40$) и при наблюдении ($p = 0,050$; $r = -0,24$). β -СТХ тесно коррели-

Таблица 2
Значения МПК, ПТГ, витамина D и маркеров костного обмена

Показатель	ХСН, n = 70	Группа сравнения, n = 40	p
МПК L_2-L_4 , г/см ² *	0,999 (0,799–1,131)	1,077 (0,969–1,227)	0,061
МПК FN, г/см ² *	0,726 (0,640–0,823)	0,824 (0,695–0,942)	0,009
Т-критерий FN*	–2,5 (1,6–2,7)	–1,6 (0,9–2,3)	0,001
Т-критерий L_2-L_4 *	–1,2 (0,4–2,3)	–0,7 (0,1–1,3)	0,027
ПТГ, пмоль/л*	6,3 (4,4–9,4)	4,7 (3,7–5,9)	0,003
Витамин D, нг/мл*	9,3 (5,0–14,4)	14 (10,2–20,9)	< 0,001
Эстрадиол, пмоль/л*	100,8 (55,9–140,0)	66 (22–129)	0,199
Тестостерон*	12 (8,9–17,2)	10,7 (8,8–13,1)	0,129
Остеокальцин, нг/мл*	21 (13,6–33,4)	21,9 (17,7–27,9)	0,811
β -СТХ, пг/мл*	423 (286–602)	390 (346–471)	0,710

Примечание: * — данные указаны в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей, p — достоверность различий при сравнении больных с ХСН и группы сравнения.

Таблица 3
Динамика маркеров костного обмена, ПТГ и витамина D у больных с остеопорозом в целом по группе при антиостеопоротической терапии

Показатель	Исходно, n = 31	Спустя три месяца, n = 31	p
ПТГ, пмоль/л*	5,6 (3,6–11,4)	5,6 (3,6–8,5)	0,004
Витамин D, нг/мл*	10,1 (6,9–12,1)	12,4 (10,1–19,2)	0,002
Остеокальцин, нг/мл*	25,1 (14,0–40,4)	19,4 (16,4–37,0)	0,903
β -СТХ, пг/мл*	488 (358–764)	304 (149–538)	< 0,001

Таблица 4
Динамика маркеров костного обмена у пациентов с остеопорозом в целом по группе без антиостеопоротической терапии

Показатель	Исходно, n = 25	Спустя три месяца, n = 25	p
ПТГ, пмоль/л*	5,8 (4,1–7,9)	5,5 (4,1–7,4)	0,970
Витамин D, нг/мл*	12,5 (6,2–20,9)	14,1 (6,6–25,1)	0,747
Остеокальцин, нг/мл*	21 (15,0–26,0)	19 (13,0–30,4)	0,860
β -СТХ, пг/мл*	392 (280–473)	272 (57–415)	0,043

ровал с остеокальцином ($p < 0,001$; $r = 0,64$), СКФ ($p = 0,045$; $r = -0,27$), NT-proBNP ($p = 0,019$; $r = 0,43$). В отличие от больных группы сравнения мы наблюдали у больных с ХСН корреляцию между уровнями ПТГ и остеокальцина ($p = 0,050$; $r = -0,24$).

У больных группы сравнения имелась корреляция между МПК FN и β -СТХ ($p = 0,006$; $r = -0,49$), переломами в анамнезе ($p = 0,008$; $r = -0,46$) и при наблюдении ($p = 0,017$; $r = -0,38$), а также корреляция между МПК L_2-L_4 и β -СТХ ($p = 0,019$; $r = -0,31$). β -СТХ тесно коррелировал с остеокальцином ($p = 0,001$; $r = 0,58$). Мы не наблюдали в этой группе больных, в отличие от больных с СН, связи между β -СТХ и СКФ, NT-proBNP.

При однофакторном регрессионном анализе была подтверждена ассоциация между β -СТХ и снижением МПК ($p = 0,020$; ОШ 6,5; 95% ДИ 1,35–31,4); ПТГ ($p = 0,010$; ОШ 4,8; 95% ДИ 1,45–15,8), остеокальцином ($p < 0,001$; ОШ 17,7; 95% ДИ 4,2–74,2), СКФ < 50 мл/мин. ($p = 0,040$; ОШ 3,3;

95% ДИ 1,1–10,6), переломами, возникшими при наблюдении ($p = 0,049$; ОШ 3,4; 95% ДИ 1,0–11,5).

Обсуждение. Исследование МПК с помощью ДРА показало, что у большинства обследованных нами больных с ХСН (64,3%) имелся остеопороз, в то время как в группе сравнения остеопороз был выявлен у 27,5% больных ($p < 0,001$). МПК FN, а также значения Т-критерия FN и L_2-L_4 у больных с ХСН были меньше, чем у больных группы сравнения. МПК L_2-L_4 была сопоставима в двух группах больных, но наблюдалась тенденция к ее снижению у больных с ХСН. В процессе наблюдения переломы костей скелета возникли у 21,4% больных с ХСН и у 10% группы сравнения. Данных по частоте остеопороза у больных пожилого возраста с ХСН как в отечественной, так и зарубежной литературе на сегодняшний день недостаточно. Показано, что остеопения встречается у половины больных разного возраста с тяжелым течением ХСН, а риск

Таблица 5
Динамика маркеров костного обмена у пациентов с ХСН и остеопорозом при антиостеопоротической терапии

Показатель	Исходно, n = 23	Спустя три месяца, n = 23	p
ПТГ, пмоль/л*	5,7 (4,5–14,5)	5,7 (4,2–9,6)	0,002
Витамин D, нг/мл*	9,6 (5,0–12,0)	12,4 (10,8–19,1)	0,001
Остеокальцин, нг/мл*	23 (13,6–33,4)	19,0 (16,4–31,5)	0,570
β-СТХ, пг/мл*	488 (358–764)	304 (196–429)	0,005

Таблица 6
Динамика маркеров костного обмена у пациентов с ХСН и остеопорозом без антиостеопоротической терапии

Показатель	Исходно, n = 22	Спустя три месяца, n = 22	p
ПТГ, пмоль/л*	5,7 (4,5–14,5)	5,7 (4,2–9,6)	0,721
Витамин D, нг/мл*	9,6 (5,0–12,0)	12,4 (10,8–19,1)	0,345
Остеокальцин, нг/мл*	22,8 (17,7–33,8)	30,3 (26,3–45)	0,767
β-СТХ, пг/мл*	396,4 (279–464)	400 (345–541)	0,213

переломов костей скелета любой локализации при ХСН возрастает более чем в четыре раза по сравнению с больными без ХСН, но имеющих другие сердечно-сосудистые заболевания [7, 8, 9]. В исследовании, в котором принял участие 2041 больной в возрасте 65 лет и старше с ХСН и 14253 больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но без ХСН, сердечная недостаточность являлась предиктором возникновения переломов, требующих госпитализации больных [10].

Нарушение метаболизма костной ткани при ХСН обусловлено активацией нейрогуморальных систем, в частности, ренин-ангиотензиновой и симпатической нервных систем, провоспалительных цитокинов, нарушением функции почек, недостатком витамина D. В результате этих процессов активируется остеокластогенез. В ответ на увеличение синтеза ангиотензина II возрастает секреция альдостерона, стимулирующего синтез коллагена фибробластами, активность медиаторов воспаления, усиливается выведению кальция из организма, что приводит к увеличению продукции ПТГ. При сравнении уровней кальцитотропных гормонов мы отметили, что у больных с ХСН, в отличие от больных группы сравнения, уровень ПТГ был выше ($p = 0,003$), а уровень витамина D ниже ($p < 0,001$), что является вполне закономерным процессом. При повышенном уровне ПТГ увеличивается количество метаболически активных остеокластов, усиливается экстрагирование кальция из кости, и изменяется функция остеобластов

с дальнейшим катаболизмом костной ткани, потери ее массы и прочности [11]. Причинами вторичного гиперпаратиреоза при ХСН являются сниженная функция почек, чрезмерная потеря с мочой кальция и магния при длительном приеме диуретиков, нарушенное всасывание этих элементов и витамина D в результате застойных явлений в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта [12].

Метаболизм костной ткани определяется комплексом двух разнонаправленных процессов: формированием кости остеобластами и резорбцией старой остеокластами. Для остеопороза характерно нарушение баланса между этими процессами, при котором резорбция превалирует над образованием кости, приводя к потере костной ткани, нарушению ее микроархитектоники и снижению прочности.

Костное ремоделирование отражается изменением концентрации в сыворотке крови и моче множества костных биохимических маркеров [13]. В настоящее время для оценки костного метаболизма наиболее часто используются маркеры синтеза (остеокальцин) и резорбции (β-СТХ) костной ткани. Концентрация этих компонентов в сыворотке крови отражает темп образования кости, в связи с чем маркеры костного обмена используются для оценки скорости и спаренности процесса костного ремоделирования.

Согласно данным литературы β-СТХ надежно характеризует снижение МПК и необходим для своевременного выявления больных с ускоренным обменом костной ткани

и ее потери [14], что подтвердилось в нашем исследовании. Об ускорении костного обмена в наблюдавшейся группе больных свидетельствовало наличие тесной связи между снижением МПК и повышенной сывороточной концентрацией β-СТХ.

Уровень β-СТХ был выше у больных с ХСН по сравнению с группой сравнения, однако эта разница не достигла статистически выраженной значимости, что, возможно, объясняется небольшой группой наблюдения.

Уровень остеокальцина превышал верхнюю границу нормы у некоторых пациентов с ХСН, но в группе сравнения отклонений от нормы выявлено не было. Повышение уровня остеокальцина в сыворотке крови, как правило, указывает на увеличение темпа костного ремоделирования. Остеокальцин отражает уровень костного обмена в целом, а также является предиктором прогрессирования заболеваний скелета. Остеокальцин является витамин К-зависимым протеином, и на его синтез оказывают влияние кальций-регулирующие гормоны, кальцитонин, ПТГ и витамин D. Уровень остеокальцина в сыворотке крови зависит и от функционального состояния почек. Повышение ПТГ в крови не только ингибирует активность остеобластов, продуцирующих остеокальцин, но и снижает его содержание в костной ткани и крови. По результатам нашей работы мы наблюдали отрицательную зависимость между уровнем ПТГ и остеокальцина ($p = 0,050$; $r = -0,24$) именно у больных при наличии ХСН. В отличие от больных с ХСН, мы не наблюдали корреляционной зависимости этих показателей у больных группы сравнения. Больные с ХСН, в отличие от больных группы сравнения, имели более низкий уровень витамина D и СКФ, что, возможно, оказывало влияние на сывороточный уровень остеокальцина.

Повышение маркеров костной резорбции при ХСН также может отражать нарушение функции почек и, следовательно, тяжесть состояния больного, поскольку они выводятся почками, что мы наблюдали у больных с ХСН, у которых СКФ менее 50 мл/мин. ассоциировалась с концентрацией β-СТХ.

β-СТХ и остеокальцин тесно взаимосвязаны как у пациентов в целом по группе, так и при наличии ХСН и в группе сравнения, что свидетель-

ствовало об ускорении (процессов резорбции и формирования) костного обмена у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы.

Поскольку установлена связь между риском перелома и МПК, обычно для контроля оценки проводимой терапии рекомендуется исследование МПК. Однако изменение МПК можно обнаружить спустя длительный период времени от начала лечения (1–2 года), а уровни маркеров резорбции кости снижаются быстро — через три месяца от начала антиостеопоротической терапии. В этом аспекте костные маркеры имеют преимущество перед определением МПК, поскольку являются надежными индикаторами эффективности терапии уже на ранних этапах от ее начала, чем изменение МПК. В настоящее время определение костных маркеров в сыворотке крови через три месяца от начала лечения рекомендовано использовать для оценки эффективности терапии [15, 16].

Через три месяца от начала антиостеопоротической терапии в группе больных с ХСН и остеопорозом наблюдалось снижение уровня β -СТХ на 37,7% от исходного значения, остеокальцина на 17,4%. МПК увеличивалась в группе больных, получавших антиостеопоротическое лечение, в то время как без лечения у больных с ХСН и остеопорозом наблюдались ухудшение показателей МПК L_2-L_4 ($p = 0,028$) и МПК FN с ($p = 0,045$), а также отсутствие динамики костных маркеров. Данное наблюдение свидетельствует о том, что антиостеопоротическое лечение приводит к изменению костного обмена за счет влияния в первую очередь на маркеры костной резорбции и к повышению МПК у большинства пациентов. Полученные данные служат признаком эффективности антирезорбтивного лечения, что согласуется с современными представлениями, согласно которым изменение уровня маркеров костного обмена в процессе лечения более чем на 30% свидетельствует об эффективности терапии остеопороза. Однако снижение концентрации маркеров костеобразования наступает в более поздний период в связи с физиологической сопряженностью процессов резорбции и формирования кости, при этом максимальное их снижение обычно наблюдается в течение 6–12 месяцев [17]. В связи с этим можно предпо-

ложить, что маркеры резорбции кости снижаются раньше и в большей степени, чем маркеры формирования кости, что свидетельствует о более позднем ответе на лечение в процессе костеобразования.

На данный момент существуют данные, свидетельствующие о том, что костные маркеры могут предсказывать возникновение переломов позвонков и шейки бедренной кости в будущем. Показано, что сочетание маркеров костной резорбции, в частности β -СТХ, при сниженной МПК или с переломами в анамнезе ассоциировалось с повышенным риском переломов. Согласно нашим данным имелась лишь тенденция к связи между возникшими переломами при наблюдении и концентрацией β -СТХ у больных с ХСН, что не наблюдалось в группе сравнения. Феномен взаимосвязи костных маркеров с переломами в будущем определяется тем, что прочность кости определяется не только ее плотностью, но и нарушенной микроархитектоникой, выраженность которой оценивается с помощью маркеров костного обмена [18]. В связи с этим маркеры костного обмена являются предикторами не только ускоренной потери кости, но и риска развития переломов костей скелета в будущем.

Корреляционные связи между концентрацией β -СТХ и NT-proBNP, а также снижением СКФ менее 50 мл/мин. позволяют рассматривать повышение β -СТХ в качестве показателя тяжести ХСН.

Заключение. Остеопороз выявлялся у 64,3% больных с ХСН и у 27,5% больных группы сравнения. У больных с ХСН уровни ПТГ, β -СТХ были выше, а уровень витамина D и СКФ ниже при сравнении с больными группы сравнения. β -СТХ и остеокальцин тесно взаимосвязаны у пациентов с ХСН и группы сравнения, что свидетельствовало об ускорении костного обмена у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы.

В процессе антиостеопоротической терапии у больных с ХСН и остеопорозом наблюдалось статистически значимое снижение уровня β -СТХ через три месяца и увеличение МПК L_2-L_4 , FN через 12 месяцев от начала терапии, что указывало на изменение костного метаболизма и эффективность антирезорб-

тивного лечения. Маркер резорбции кости β -СТХ снижался раньше и в большей степени, чем маркер формирования кости остеокальцин, что свидетельствовало о более позднем ответе на лечение процесса костеобразования.

Связь концентрации β -СТХ и NT-proBNP, а также СКФ менее 50 мл/мин. позволяет рассматривать повышение β -СТХ в качестве показателя тяжести ХСН. Полученные данные подтверждают необходимость своевременного выявления ОП у больных с ХСН в рутинной практике с оценкой костных биохимических маркеров и дают возможность рассматривать больных с ХСН как группу риска возникновения нарушения костного метаболизма с высокой вероятностью развития переломов костей скелета в будущем.

Ограничениями нашего исследования являются небольшая группа наблюдаемых пациентов и отсутствие детального анализа характера медикаментозной терапии.

Конфликт интересов не заявляется.

Список литературы

1. Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. и др. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН. Журнал Сердечная недостаточность 2006; 1 (35): 4–7.
2. van Diepen S., Majumdar S., Bakal J. et al. Heart Failure Is a Risk Factor for Orthopedic Fracture. A population-based analysis of 16294 patients. Circulation 2008; 118: 1946–1952.
3. Сторожаков Г. И., Резник Е. В., Гендлин Г. Е. Остеопороз у больных с хронической сердечной недостаточностью. Вопросы врачебной практики 2012; 19 (2): 82–89.
4. Levey A., Stevens L., Schmid C. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann. Intern. Med. 2009; 150 (9): 604–612.
5. The National Kidney Foundation KDIGO: Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. Am. J. Kidney Disease 2002; 39 (Suppl. 1): S1–S266.
6. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Под редакцией проф. О. М. Лесняк. — Российская ассоциация по остеопорозу. — Ярославль: ИПК «Литер», — 2012. — 24 с.
7. Rodino M., Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. Am J Med 1998; 104: 459–469.
8. van Schoor N., Visser M., Pluijm S. et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. Bone 2008; 42: 260–266.
9. Larina V. N., Bart B. Ya., Raspopova T. N. Bone mineral density in chronic heart failure patients. Eur. J. Heart Fail. 2013; Vol. 15 Suppl. 1: P. 1495.
10. van Diepen S., Majumdar S., Bakal J. et al. Heart Failure Is a Risk Factor for Orthopedic Fracture. A population-based analysis of 16294 patients. Circulation 2008; 118: 1946–1952.
11. Terrovitis J., Zotos P., Kaldar E. et al. Bone mass loss in chronic heart failure is associated with secondary hyperparathyroidism and has prognostic significance. Eur. J. Heart Failure 2012; 1, 326–32.
12. Chhokar V., Sun Y., Bhattacharya S. et al. Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism. Circulation 2005; 111: 871–878.
13. Psarras S., Mavroidis M., Sanoudou D. et al. Regulation of adverse remodeling by osteopontin in a genetic heart failure model. Eur. Heart J. 2012; 33 (15): 1954–63.
14. McClung M., Lewiecki E., Geller M. et al. Effect of Denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. Osteoporos. Int. 2013; 24 (1): 227–235.
15. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Под редакцией проф. О. М. Лесняк. — Российская ассоциация по остеопорозу. — Ярославль: ИПК «Литер», — 2014. — 24 с.
16. Diez-Perez A., Adachi J., Agnusdei J. et al. IOF CSA Inadequate responders working group. Treatment failure in osteoporosis. Osteoporos. Int. 2012; 23 (12): 2769–2774.
17. Gamaro P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. Mol. Diagn. Ther. 2008; 12 (3): 157–70.
18. Seeman E., Delmas P. Bone quality — the material and structural basis of bone strength and fragility. N. Engl. J. Med. 2006; 354, 2250–2261.



Наполните энергией каждый день



Доппельгерц® актив Магний+Кальций

Активные вещества:
1 таблетка содержит:

Вещество	Кол-во
Кальций	420 мг
Магний	210 мг
Марганец	1 мг
Медь	500 мг
Витамин D ₃	5 мкг

Св-во о гос. рег. № RU.77.99.11.003.Е.006447.08.14. от 06.08.2014 г.



Сделано в
Германии

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.