

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**Ларина В. Н.<sup>1</sup>, Барт Б. Я.<sup>1</sup>, Распопова Т. Н.<sup>2</sup>

Статья посвящена проблеме нарушенного костного метаболизма у больных с хронической сердечной недостаточностью. Представлены актуальность проблемы, встречаемость остеопороза, патофизиологические механизмы нарушения костного метаболизма и общие факторы риска развития сердечной недостаточности и остеопороза. Описывается тактика ведения больных с сердечной недостаточностью и остеопорозом.

**Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 98-104**

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, остеопороз, факторы риска.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО – РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ “ДКЦ № 1 Департамента Здравоохранения г. Москвы”, Москва, Россия.

Ларина В. Н.\* – д. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии № 1 лечебного факультета, Барт Б. Я. – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии № 1 лечебного факультета, Распопова Т. Н. – врач отдела лабораторной диагностики.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): larinav@mail.ru

ДИ – доверительный интервал, КЖ – качество жизни, ЛЖ – левый желудочек, МПК – минеральная плотность кости, ОП – остеопороз, ОШ – отношение шансов, ПТГ – паратиреоидный гормон, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФВ – фракция выброса. ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухолей  $\alpha$ , ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЩФ – щелочная фосфатаза, bALP – костный изофермент щелочной фосфатазы, CrossLaps – кросслапы, DEXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорциометрия, NF- $\kappa$ B – ядерный фактор карраВ, P1CP – карбокси-концевые пропептиды проколлагена 1 типа, P1NP – аминоконцевые пропептиды проколлагена 1 типа, RANK – рецептор-активатор ядерного фактора NF- $\kappa$ B, RANKL – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора NF- $\kappa$ B, SD – стандартное отклонение, SHBG – глобулин, связывающий половые гормоны.

Рукопись получена 24.09.2012  
Принята к публикации 23.02.2013

Остеопороз и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) являются наиболее часто встречающимися заболеваниями у лиц старших возрастных групп. Клиническое значение остеопороза определяется, в первую очередь, высоким риском развития переломов костей скелета, которые случаются при минимальной травме или статической нагрузке, что позволяет рассматривать остеопороз как одну из ведущих причин преждевременной смерти людей в пожилом возрасте. В настоящее время из-за недостатка эпидемиологических исследований и данных официальной статистики определить точную заболеваемость и социально-экономические последствия остеопороза и связанных с ним переломов в нашей стране не представляется возможным. В странах, где имеются эпидемиологические данные, показано, что частота переломов очень высока и варьирует в зависимости от возраста популяции. В мире насчитывается более 1,7 млн переломов бедра, которые являются наиболее серьёзным последствием остеопороза [1]. Согласно подсчетам, в Российской Федерации остеопорозом страдают 14 млн человек (10% населения страны), а 20 млн человек имеют остеопению [2].

ХСН, наряду с остеопорозом, также сопряжена не только с высокой заболеваемостью, но и является одной из основных причин неблагоприятного исхода: её наличие связано с четырёхкратным возрастанием летальности по сравнению с сопоставимой по возрасту популяционной группой [3, 4]. В Российской Федерации среди больных с различной выраженностью ХСН смертность составляет от 6 до 12% [5]. Помимо вышесказанного, высокий уровень госпита-

лизаций, ограничение функциональной активности, ухудшение качества жизни больных и развитие тревожно-депрессивного состояния являются неотъемлемыми компонентами этих двух заболеваний. Депрессия и тревога осложняют течение ХСН и остеопороза: усиливают проявления заболевания, ограничивают физическую нагрузку, снижают мотивацию пациента на выполнение реабилитационной программы; способствуют снижению профессионального статуса и ранней инвалидности [6].

На сегодняшний день имеется небольшое количество экспериментальных и клинических исследований, посвящённых оценке взаимосвязи ХСН и остеопороза [7–9]. При хронической сердечной недостаточности остеопороз встречается у 8–10%, а остеопения или низкая костная масса – у 40–50% больных с терминальной стадией заболевания, ожидающих пересадку сердца. Установлено, что у больных ХСН риск возникновения переломов костей скелета возрастает в 4 раза, а перелома бедренной кости – в 6 раз по сравнению с больными без ХСН, но имеющих другие сердечно-сосудистые заболевания [10]. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что сердечная недостаточность является предиктором возникновения переломов разной локализации, требующих госпитализации больных. В популяционном когортном исследовании, включавшем 45509 (из них у 1841–4% была диагностирована ХСН) участников в возрасте 50 лет и старше, было показано, что частота возникновения переломов разной локализации в течение 5 лет при ХСН составила 10%, а без ХСН – 5% (ОШ 2,45; 95% ДИ

2,11–2,85) [11]. Аналогичные данные были получены и в других крупных исследованиях [12, 13]. В исследовании К. Lyons et al. было показано, что 12% больных с ХСН (средний возраст – 69 лет, 31% женщины, средняя ФВ ЛЖ – 32%) имели хотя бы один компрессионный перелом тел позвонков, у 55% из них были множественные переломы и всего лишь 14% получали адекватную антиостеопоротическую терапию бисфосфонатами [14]. Больные, у которых выявлялись переломы, были старше по возрасту, имели более низкую массу тела, среди них чаще встречались женщины и частота фибрилляции предсердий среди них была выше, чем у больных без переломов.

ХСН и остеопороз связаны не только своей высокой распространённостью и социальной недостаточностью, но и общностью факторов риска развития этих состояний. Они включают в себя снижение толерантности к физической нагрузке, курение, недостаток витамина D, гипогонадизм, сахарный диабет, нарушение функции почек, постменопаузальный период у женщин, пожилой возраст, анорексию, способствующую дефициту кальция при недостаточном его поступлении в организм с пищей [15].

#### **Механизмы нарушения метаболизма костной ткани при ХСН**

Вероятность развития остеопороза у взрослого человека обусловлена пиковой костной массой, скоростью потери кости в течение жизни и нарушением процессов её ремоделирования. Костное ремоделирование необходимо для регуляции гомеостаза кальция и репарации микропереломов. Возрастное снижение интенсивности ремоделирования лежит в основе физиологической атрофии костной ткани. Потеря массы кости в норме у мужчин составляет 0,4–1,2%, а у женщин – 0,75–2,4% в год. Причём этот механизм у женщин начинается с 35, а у мужчин – с 50 лет [16]. Регуляция дифференцировки и активности клеток костной ткани является сложным и комплексным процессом, в котором участвуют гормоны (половые, тиреоидные, кальций-регулирующие), а также провоспалительные цитокины, факторы транскрипции и их рецепторы, компоненты экстрацеллюлярного матрикса (остеопонтин, галектин-3), молекулы адгезии и антитела. Любое нарушение этих регуляторных процессов, наличие эндокринной или другой патологии, приём фармакологических препаратов (глюкокортикостероиды, цитостатики, антагонисты витамина К и др.), а также период постменопаузы ведет к изменению баланса между резорбцией кости под воздействием остеокластов и формированием новой костной ткани, что приводит к уменьшению массы кости и развитию остеопороза.

Существуют ли предпосылки для нарушения костного метаболизма при ХСН? Теоретически патофизиология ХСН и остеопороза имеет ряд общих черт.

Обсуждается роль иммунного ответа и нарушений клеточной регуляции процессов костного ремоделирования в патогенезе и прогрессировании ХСН и остеопороза. Ключевыми элементами в активации и усилении иммунного ответа при ХСН и остеопорозе являются цитокины, способствующие накоплению клеток иммунной системы в зоне воспаления, их делению и пролиферации. Гиперпродукция фактора некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ), который, в основном, выделяется активированными макрофагами, оказывает повреждающее воздействие на функцию эндотелия, скелетную мускулатуру (с развитием миопатии) и, наряду с интерлейкином-6, увеличивает активность остеокластов [17, 18]. Помимо этого при ХСН нарушается синтез остеобластами инсулиноподобного фактора роста-1, которому отводится ведущая роль в регуляции процессов формирования костной ткани, и остеопротегерина (остеокластингибирующего фактора) – регулятора процессов костной резорбции [19]. Последний является гликопротеином семейства рецепторов ФНО- $\alpha$ , который синтезируется сосудистыми гладкомышечными клетками и остеобластами, выполняя функцию “ловушки” для активатора рецепторов ядерного фактора карраВ лиганда (NF- $\kappa$ B–RANKL) рассматривается как ключевой фактор между образованием и резорбцией кости, поскольку он запускает дифференцировку и активацию остеокластов. Остеопротегерин конкурентно нейтрализует связывание RANKL с RANK и тормозит образование остеокластов, что способствует увеличению массы кости [20, 21]. Повышение активности системы ядерного фактора карраВ в иммунокомпетентных клетках у больных с ХСН ассоциируется с наличием периферических отёков, низкой переносимостью физической нагрузки и повышением уровня С-реактивного белка [22].

Возрастное изменение гормонального статуса, особенно у женщин в период менопаузы, приводит к недостатку эстрадиола, который тормозит дифференцировку ранних остеобластов, синтез коллагена, увеличивает активность остеокластов, способствует снижению секреции кальцитонина, повышает чувствительность кости к резорбтивному действию паратиреоидного гормона. Помимо этого дефицит эстрогенов вызывает повышение провоспалительных цитокинов и уменьшение остеопротегерина, причастных к механизмам снижения минерализации кости [23].

Нельзя не принимать во внимание и повышенную активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), имеющей место при ХСН. Ангиотензин II, как один из медиаторов этой системы, продуцируемый в разных тканях организма, включая почки, сердце и сосудистую стенку, активирует пролиферацию остеокластов, стимулирует продукцию цитокинов, альдостерона и вазоактивных веществ,

в частности, эндотелина-1. Содержание эндотелина-1 при повышенной активности РААС возрастает не только в эндотелии сосудистой стенки, но и в остеокластах, способствуя остеокластогенезу. В ответ на повышение синтеза ангиотензина II возрастает секреция альдостерона, который стимулирует синтез коллагена фибробластами, запускает воспаление в сосудистой стенке и увеличивает активность медиаторов воспаления, в частности — остеопонтина. Повышенный уровень альдостерона способствует усиленному выведению кальция из организма, что приводит к нарастанию уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), особенно при недостатке витамина D [24–26]. Вторичный гиперпаратиреоидизм представляет собой повышение концентрации ПТГ по отношению к уровню сывороточного кальция. При этом абсолютные значения ПТГ могут находиться в пределах нормы и зависеть от сезона. В норме паратиреоидный гормон играет ключевую роль в регуляции гомеостаза кальция и его высвобождение потенцируется уменьшением сывороточного уровня кальция. При повышенном уровне паратиреоидного гормона, активность которого нарастает также с возрастом, увеличивается число остеокластов с повышением их метаболической активности и усиленным экстрагированием кальция из кости и изменяется функция остеобластов. Всё это приводит к усилению катаболизма костной ткани и потери её массы, особенно в кортикальной зоне бедренной кости [27]. На сегодняшний день доказано, что у больных с хронической сердечной недостаточностью гиперпаратиреоидизм тесно коррелирует не только со сниженной МПК, но и с тяжестью клинического состояния [28].

В связи с открытием рецепторов витамина D и  $1\alpha$ -гидроксилазы, ведущего фермента в синтезе витамина D, во многих тканях (клетки поджелудочной железы, иммунной системы, эндотелия сосудов, кардиомиоциты, юктагломерулярный аппарат почек), в последние годы активно изучаются внескелетные, в том числе и сердечно-сосудистые, эффекты витамина D [29]. Синтез витамина D осуществляется под влиянием ультрафиолетовых лучей и зависит от интенсивности пигментации кожи, широты региона проживания, продолжительности дня, сезона и площади кожного покрова, не прикрытого одеждой. Человек получает витамин D в виде холекальциферола (D3), который вырабатывается в коже, эргокальциферола (D2), поступающего с пищей, и в виде препаратов витамина D. Недостаток витамина D, который имеется у 75% больных с ХСН, сопряжён с низкой ФВ ЛЖ, увеличенным конечно-систолическим размером ЛЖ и является независимым фактором риска неблагоприятного исхода у этой категории больных [30, 31]. Например, L. Schierbeck et al. [32] показали, что у больных ХСН с недостатком витамина D риск летального исхода был выше

(ОШ 1,9; 95% ДИ 1,1–3,4), чем у больных с уровнем витамина D более 50 нмоль/л. Возможно это объясняется активацией ренина плазмы, поскольку витамин D в норме является супрессором биосинтеза ренина [33, 34], и повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов, играющих роль в прогрессировании заболевания [35]. Витамин D необходим для абсорбции кальция, нормального костного метаболизма и интеграции мышечной ткани. С возрастом уменьшаются время пребывания человека на солнце и способность кожи к выработке данного витамина. Старение ассоциируется со снижением функции почек, активности почечной  $1\alpha$ -гидроксилазы и уменьшением уровня витамина D. Доказано, что снижение клиренса креатинина менее 65 мл/мин, как суррогатного маркера низкого уровня кальцитриола в сыворотке, связано с высокой частотой падений и переломов у пожилых лиц с диагностированным остеопорозом [36]. В свою очередь, сниженная функция почек независимо связана с повышенным риском неблагоприятного исхода, сердечно-сосудистой смертностью и госпитализациями у больных с ХСН, как с сохранённой, так и со сниженной ФВ ЛЖ [37].

#### Оценка костного метаболизма

Международным Фондом Остеопороза определена главная проблема остеопороза — отсутствие своевременной диагностики. Главной причиной поздней диагностики остеопороза является ограниченная возможность кости в выражении патологических состояний, поскольку сама по себе низкая минеральная плотность кости не связана с конкретными клиническими проявлениями. Наиболее частая реакция скелета — это уменьшение костной массы, что до времени развития переломов может протекать бессимптомно. Поэтому диагноз остеопороза предпочтительнее устанавливать до развития переломов.

Костную массу оценивают по содержанию минералов на единицу площади кости, а также в процентном отношении к нормативным показателям у людей соответствующего пола и возраста и к пиковой костной массе людей соответствующего пола. Наряду с этим рассчитывают параметр SD: по Z-критерию — относительно возрастной нормы и T-критерию — относительно пика костной массы у молодой европеоидной женщины. В настоящее время для диагностики ОП применяются критерии ВОЗ, согласно которым значения МПК, отклоняющиеся по T-критерию менее чем на  $-1$  SD, расцениваются как норма, значения от  $-1$  SD до  $-2,5$  SD — как остеопения, превышающие  $-2,5$  SD — как остеопороз. Для прогнозирования риска возникновения перелома шейки бедренной кости при ОП наиболее информативна оценка костной массы именно в этой

области, в меньшей степени – в поясничных позвонках, пяточных костях. Определение МПК в ненагружаемых отделах скелета (предплечье, кисть) не может решить проблемы оценки риска переломов в других костях скелета, так как эти отделы не подвергаются такому же механическому напряжению.

### Инструментальные методы

Двухэнергетическая рентгеновская абсорциометрия (DEXA) на сегодняшний день является “золотым стандартом” выявления остеопороза из-за низкой радиационной нагрузки, приемлемой себестоимости и короткого времени для сканирования пациента. Этот метод позволяет с высокой чувствительностью и воспроизводимостью определять МПК в наиболее важных, с точки зрения риска, остеопоротических переломах участках скелета – позвоночнике и недоминирующей проксимальной части бедренной кости.

Для первичного скринингового обследования используется ультразвуковое исследование костной ткани (костная сонометрия) с исследованием массы губчатой костной ткани в дистальных отделах (надколенник, пяточная кость, средняя треть большеберцовой кости, фаланги пальцев кистей). После выявления лиц с костной патологией обязательна последующая верификация диагноза с помощью DEXA. Результаты костной сонометрии не могут служить основанием для назначения лечения остеопороза или для контроля его эффективности и не являются альтернативой DEXA.

Рентгенография позвоночника проводится с целью исключения остеопоротических переломов позвонков.

### Лабораторные методы

Костный матрикс на 70% состоит из неорганического и на 30% – из органического материала. Неорганическая часть представлена гидроксиапатитом (фосфат кальция), органическая часть – коллагеном 1 типа (90%), неколлаженовыми белками (остеокальцин, остеопонтин и остеоонектин – 10%) и следовыми количествами других веществ. Помимо этого высокоспециализированные клетки обнаруживаются как на поверхности кости (остеокласты, остеобласты), так и внутри неё (остеоциты). Коллаген 1 типа является ведущим компонентом, который определяет биохимические функции и структурную целостность кости. Субъединицы коллагена 1 типа образуют тройную спираль с “расплетёнными” на концах нитями – телопептидами. Эти белки обогащены пролином и лизином, которые частично гидроксилируются и могут служить для сшивания (поперечного связывания) с соседними молекулами. Зрелый коллаген 1 типа склонен к  $\beta$ -изомеризации, вызывая повышение  $\alpha$ - и  $\beta$ -кросслапов (CrossLaps) в ходе резорбции кости.

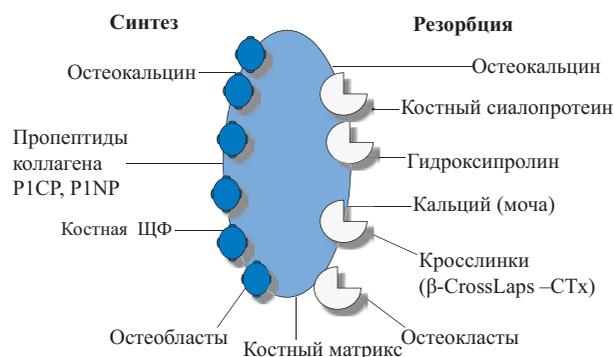


Рис. 1. Биохимические маркеры ремоделирования кости [49].

Ремоделирование костной ткани отражается изменением концентрации в сыворотке и моче множества костных биомаркеров (рис. 1) [38].

Для определения процессов формирования костной ткани используют следующие показатели: остеокальцин (малый неколлагеновый протеин костного матрикса), костный изофермент щелочной фосфатазы (bALP), карбокси (P1CP) – и аминоксо (P1NP) концевые пропептиды проколлагена 1 типа. Вновь образовавшиеся молекулы коллагена 1 типа включаются в построение костного матрикса, а оба пропептида попадают в сосудистое русло, где могут быть количественно измерены и использованы в качестве маркеров костеобразования. Поскольку P1NP, в отличие от P1CP, в сосудистом русле циркулирует как в виде целой молекулы, так и в виде продуктов деградации, то считается, что именно этот продукт является наиболее объективным маркером скорости синтеза кости. Показано также, что прием пищи и циркадные ритмы существенно не влияют на уровень P1NP в сыворотке крови.

Для оценки резорбции костной ткани используются следующие специфические маркеры деградации костного коллагена 1 типа: дезоксипиридинолин, костная кислая фосфатаза, N- (NTx) и C-терминальный телопептид (CTx) молекул коллагена 1 типа (β-CrossLaps). В настоящее время определяется именно CTx коллагена 1 типа, поскольку его отщепление происходит на раннем этапе деградации коллагена, поэтому другие его метаболиты не влияют на концентрацию β-CrossLaps в сыворотке и моче.

Маркерами гормональной и клеточной регуляции процессов ремоделирования кости являются паратиреоидный гормон, половые гормоны (тестостерон; эстрадиол; глобулин, связывающий половые гормоны – SHBG – осуществляет транспорт тестостерона и эстрадиола в крови) и остеопротегерин.

Какова роль костных маркеров на сегодняшний день? Костные маркеры, благодаря “ошибке точности” всего 14%, позволяют достаточно быстро (уже через 3 месяца) и надежно оценить эффект антиосте-

опоротической терапии, а в комбинации с определением МПК по данным DEXA – оценить риск переломов. Помимо этого, они необходимы для выявления лиц с повышенным костным ремоделированием и больных, не ответивших на терапию или не принимающих препараты регулярно. Костные маркеры быстро реагируют на нерегулярное поступление лекарственного препарата в кровоток и, следовательно, в течение нескольких дней можно определить нарушение в приёме препарата. В противоположность этому, оценить эффективность проводимой терапии с помощью определения МПК возможно лишь спустя 2 года от начала лечения.

#### **Диагностика остеопороза и риска переломов на основании абсолютного риска**

Алгоритм FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) позволяет оценить 10-летний риск ОП-переломов, принимая во внимание факторы риска остеопороза, независимо от наличия или отсутствия данных о МПК у лиц в возрасте от 40 до 90 лет [39]. Первая цифра оценки по этому алгоритму свидетельствует о 10-летнем абсолютном риске переломов проксимального отдела бедра, предплечья, плеча и позвоночника; вторая – о 10-летнем абсолютном риске перелома проксимального отдела бедренной кости. Данная методика позволяет выявлять большое число больных, нуждающихся в лечебно-профилактических мероприятиях и позволяет врачу определиться с тактикой их ведения. При наличии у больного низкого риска развития ОП-переломов рекомендованы мероприятия по изменению образа жизни. При среднем риске необходимо рекомендовать определение МПК и пересчитать риск переломов, при высоком риске – начинать медикаментозную терапию без необходимости определения у больного МПК.

#### **Выявление остеопороза у больных с ХСН**

Оценка наличия остеопороза должна проводиться у каждого больного с ХСН, независимо от возраста, поскольку его последствия, а именно перелом бедренной кости и позвоночника, имеют не только медицинское, но и социально-экономическое значение. Сбор анамнеза с акцентом на выявление не только факторов риска остеопороза, но и его переломов – низкие МПК и масса тела (в том числе и при рождении), возраст старше 50 лет, переломы в анамнезе в возрасте до 50 лет, переломы бедренной кости или других костей скелета у родственников по I линии, склонность к падениям, чрезмерное употребление кофе, алкоголя, курение – имеет решающее значение. У женщин необходимо уделить особое внимание наличию в анамнезе позднего начала менструаций, ранней менопаузе, постменопаузальному статусу, эпизодам длительной аменореи. У мужчин важно исключить гипогонадизм. Двухэнергетическая рент-

геновская абсорциометрия, эхокардиографическое исследование для оценки кальцификации соединительной ткани сердца и сосудов, рентгенологическое исследование для выявления компрессионных переломов позвонков, определение в сыворотке крови уровня кальция, ПТГ, витамина D, гормонов щитовидной железы, маркеров костного метаболизма, определение в моче кальция и маркеров костной резорбции также облегчает диагностический поиск остеопороза у этой категории больных [40].

#### **Лечение больных с ХСН и остеопорозом**

Учитывая наличие связи между ХСН и низкой МПК, которая может приводить к повышенному риску развития переломов, необходима стратегия, направленная на оптимальное лечение ХСН с учётом положительного влияния патогенетической терапии на метаболизм кости. Также необходима оптимизация применения витамина D, особенно среди больных со сниженным клиренсом креатинина, адекватный приём кальция, как с пищей, так и в виде препаратов в таблетках (1000 мг и более в сутки), и поощрение физической активности с целью улучшения КЖ и снижения частоты госпитализаций у больных с ХСН и остеопорозом.

Показаниями для медикаментозного лечения остеопороза являются наличие компрессионного перелома позвонка, минеральная плотность кости по T-критерию  $\leq -2,5$  и по этому же критерию от  $-2,0$  до  $-2,5$  с наличием хотя бы одного из факторов риска остеопороза. Идеальный препарат для предупреждения переломов должен увеличивать массу и качество кости, улучшать мышечную силу, снижать риск падения, не иметь серьёзных нежелательных эффектов и отличаться хорошей переносимостью, особенно в пожилом возрасте. Из препаратов, замедляющих резорбтивные процессы, ведущее место занимают бисфосфонаты, способные подавлять резорбцию костной ткани и стимулировать её образование. Наряду с антирезорбтивной активностью бисфосфонаты оказывают тормозящее влияние на процессы минерализации, как тканей скелета, так и мягких тканей [41]. Стронция ранелат – препарат, который одновременно стимулирует формирование костной ткани и подавляет её резорбцию, является препаратом выбора для лечения постменопаузального остеопороза с целью снижения риска развития переломов позвонков и шейки бедренной кости. Терипаратид – человеческий рекомбинантный паратгормон, стимулирующий образование костной ткани, является препаратом первой линии, но “последнего выбора” для лечения тяжелых форм постменопаузального остеопороза, остеопороза у мужчин, особенно старше 70 лет, а также при непереносимости бисфосфонатов. Синтетический препарат кальцитонин лосося, который обладает гипокальциемическим и гипофосфате-

мическим эффектами, является препаратом второй линии, особенно он показан больным с болевым синдромом вследствие деформаций и переломов тел позвонков.

В настоящее время отсутствуют популяционные длительные контролируемые исследования по оценке влияния антиостеопоротической терапии на качество и продолжительность жизни у больных с ХСН. Однако доказано, что основные препараты для лечения этого заболевания, а именно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона и тиазидные диуретики положительно, а петлевые диуретики, в частности фуросемид, негативно воздействуют на процесс ремоделирования костной ткани и способствуют уменьшению массы кости, что необходимо принимать во внимание при подборе терапии [42–44].

Разработка новых подходов к ведению больных с остеопорозом, включая создание препаратов, как стимулирующих образование костной ткани (гормон роста, агонисты рецепторов 1 типа ПТГ или его аналога, простагландины семейства E и др.), так и подавляющих её резорбцию, является перспективным

в ближайшем будущем [45, 46]. Большое внимание привлекает лечение, направленное на угнетение ФНО- $\alpha$ , которое может оказать положительное влияние на костную и сосудистую ткани. Человеческие моноклональные антитела к RANKL (Denosumab — средство первого выбора в лечении остеопороза), специфические ингибиторы протеазы остеокластов катепсина K (Odanacatib) и антител против белков sclerostin и dickkopf-1, последующее поколение аналогов витамина D начинают находить своё место в клинической практике [47, 48].

### Заключение

Клиническая взаимосвязь между остеопорозом и ХСН становится всё более очевидной, особенно в пожилом возрасте, а изучение костного метаболизма при ХСН сохраняет свою актуальность. Существующие на сегодняшний день данные позволяют рассматривать больных с ХСН как группу повышенного риска возникновения остеопороза и связанных с ним переломов. Разработка и проведение новых экспериментальных и клинических исследований по изучению взаимосвязи ХСН и остеопороза поможет оптимизировать тактику ведения этих больных.

### Литература

- Keen R. Burden of osteoporosis and fractures. *Curr Osteoporosis Rep* 2003; 1:66–70.
- Lesnyak O. M. Audit of the problem of osteoporosis in the Russian Federation. *Preventive Medicine* 2011; 2:7–10. Russian (Лесняк О. М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации. *Профилактическая медицина* 2011; 2:7–10).
- Cowie M., Fox K., Wood D. et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study. *Eur Heart J* 2002; 23:877–85.
- Inglis S., Clark R., Shakib S. et al. Hot summers and heart failure: Seasonal variations in morbidity and mortality in Australian heart failure patients (1994–2005). *Eur J Heart Fail* 2008; 10:540–9.
- Mareev V. Y., Ageev F. T., Arutyunov G. P. et al. National guidelines of RSCC and OSSN and the diagnosis and treatment of chronic heart failure (third revision). *J Heart Fail* 2010; 1 (57):3–63. Russian (Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *ЖСН* 2010; 1 (57):3–63).
- Aronow W. Heart disease and aging. *Med Clin North Am* 2006; 90:849–62.
- Jankowska E., Jakubaszko J., Swynar A. et al. Bone mineral status and bone loss over time in men with chronic systolic heart failure and their clinical and hormonal determinants. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:28–38.
- Storozhakov G. I., Ganieva I. I., Resnick E. V. et al. The relationship of osteoporosis and cardiovascular system. *Russ J Med* 2011; 3:34–41. Russian (Сторожаков Г. И., Ганиева И. И., Резник Е. В. и др. Взаимосвязь остеопороза и заболеваний сердечно-сосудистой системы. *РМЖ* 2011; 3:34–41).
- Pronchenko I. A., Koliashvili T. K., Buzulina V. P. et al. The state of bone turnover and its regulation in potential recipients of donor hearts. *Bulletin of Transplantation and Artificial Organs* 2009; 1 (XI); 46–51. Russian (Пронченко И. А., Коляшвили Т. К., Бузулина В. П. и др. Состояние обмена костной ткани и его регуляции у потенциальных реципиентов донорского сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2009; 1 (XI); 46–51).
- van Schoor N., Visser M., Pluijm S. et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone* 2008; 42:260–6.
- Majumdar S., Ezekowitz J., Lix L. et al. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population-based cohort study of 45,509 subjects. *JCEM* 2012; 97:1179–86.
- Carbone L., Buzkova P., Fink H. et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2010; 31 (1):77–84.
- 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; 118:1946–52.
- Lyons K., Majumdar S., Ezekowitz J. The unrecognized burden of osteoporosis-related vertebral fractures in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; 4:419–24.
- Frost R., Sonne C., Wehr U., Stempfle H. Effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in congestive heart failure. *Eur J Endocrinol* 2007; 156:309–14.
- Lesnyak O. M., Benevolenskaya L. I. Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment. Clinical recommendations. Moscow. 2009; GEOTAR Media. P.270. Russian (Лесняк О. М., Беневоленская Л. И. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Москва 2009; Гэотар-Медиа. С.270).
- Crotti T., Smith M., Findlay D. et al. Factors regulating osteoclast formation in human tissues adjacent to peri-implant bone loss: expression of receptor activator NF $\kappa$ B, RANK ligand and osteoprotegerin. *Biomaterials* 2004; 25:565–73.
- Kharchenko E. P. Heart failure: pathogenetic continuum and biomarkers. *Cardiology* 2012; 3:53–63. Russian (Харченко Е. П. Сердечная недостаточность: патогенетический континуум и биомаркеры. *Кардиология* 2012; 3:53–63).
- Ermakov I. P., Pronchenko I. P. Osteoporosis after cardiac transplantation. In: *Heart transplantation*. Ed. Shumakov V. I. Moscow. Medical Information Agency; 2006; Chapter 23. P. 357–368. Russian (Ермакова И. П., Пронченко И. А. Остеопороз после трансплантации сердца. В кн. *Трансплантация сердца*. Под ред. В. И. Шумакова. М.: Медицинское информационное агентство; 2006; Глава 23. С. 357–68).
- Schett G., Kiechl S., Redlich K. et al. Soluble RANKL and risk of nontraumatic fracture. *JAMA* 2004; 291 (9):1108–13.
- Demer L., Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation* 2008; 117:2938–48.
- Jankowska E., Haehling S., Czarny A. et al. Activation of the NF- $\kappa$ B system in peripheral blood leucocytes from patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:984–90.
- Tanko L., Christiansen C., Cox D. et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1912–20.
- Chhokar V., Sun Y., Bhattacharya S. et al. Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism. *Circulation* 2005; 111:871–8.

25. Pepe J., Romagnoli E., Nofroni I. et al. Vitamin D status as the major factor determining the circulating levels of parathyroid hormone: a study in normal subjects. *Osteoporos Int* 2005; 16:805–12.
26. Kenny A., Boxer R., Walsh S. et al. Femoral bone mineral density in patients with heart failure. *Osteoporos Int* 2006; 17:1420–7.
27. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22: 477–501.
28. 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 Fail* 2012; 1:326–32.
29. Fall T., Shiue I., Geijerstam B. et al. Relations of circulating vitamin D concentrations with left ventricular geometry and function. *Eur J Heart Fail* 2012; 14 (9):985–91.
30. Ameri P., Ronco D., Casu M. et al. High prevalence of vitamin D deficiency and its association with left ventricular dilation: an echocardiography study in elderly patients with chronic heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20:633–40.
31. Liu L., Voors A., van Velhuisen D. et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:619–25.
32. Schierbeck L., Jensen T., Bang U. et al. Parathyroid hormone and vitamin D-markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:626–32.
33. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L. et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29:726–76.
34. Li Y., Kong J., Wei M. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D (3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110:229–38.
35. Artaza J., Mehrotra R., Norris K. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1515–22.
36. Dukas L., Schacht E., Runge M.: Independent from muscle power and balance performance, a creatinine clearance below 65 ml/min is a significant and independent risk factor for falls and fall-related fractures in elderly men and women diagnosed with osteoporosis. *Osteoporosis International* 2010; 7 (21):1237–45.
37. Hillege H., HITSCH D., Pfeffer M. et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 7: 113 (5):671–8.
38. Psarras S., Mavroidis M., Sanoudou D. et al. Regulation of adverse remodelling by osteopontin in a genetic heart failure model. *Eur Heart J* 2012; 33 (15):1954–63.
39. Kanis J., Johnell O., Oden A. et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int* 2008; 19 (4):385–97.
40. Epstein S., Stuss M. Transplantation osteoporosis. *Polish Journal of Endocrinology* 2011; 62 (5):472–85.
41. Lesnyak O. M., Benevolenskaya L. I. Osteoporosis. 2nd edition, revised and add. (Series "guideline"). M. GEOTAR Media 2011; P.272. Russian (Лесняк О. М., Беневоленская Л. И. Остеопороз. 2-е издание, перераб. и доп. (Серия "Клинические рекомендации"). М.: ГЭОТАР-Медиа 2011; 272 С.).
42. Law P., Sun Y., Bhattacharya S. et al. Diuretics and bone loss in rats with aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:142–6.
43. Carbone L., Cross J., Raza S. et al. Fracture risk in men with congestive heart failure risk reduction with spironolactone. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:135–8.
44. Lynn H., Kwok T., Wong S. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. *Bone* 2006; 38:584–8.
45. Rickard D., Wang F., Rodriguez-Rojas A. et al. Intermittent treatment with parathyroid hormone (PTH) as well as a non-peptide small molecule agonist of the PTH1 receptor inhibits adipocyte differentiation in human bone marrow stromal cells. *Bone* 2006; 39:1361–72.
46. Lippuner K. The future of osteoporosis treatment – a research update. *Swiss Med Wkly* 2012; 142.
47. Cummings S., San Martin J., McClung M. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756–65.
48. Rachner T., Khosla S., Hofbauer L. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377 (9773):1276–87.
49. Seibel M. Biochemical markers of bone turnover Part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev* 2005; 26 (4):97–122.

### Clinical implications of osteoporosis in chronic heart failure

Larina V. N.<sup>1</sup>, Bart B. Ya.<sup>1</sup>, Raspopova T. N.<sup>2</sup>

The paper focusses on the problem of impaired bone metabolism in patients with chronic heart failure. The authors discuss the importance of this problem, prevalence of osteoporosis, pathophysiological mechanisms of bone metabolism impairment, and common risk factors of heart failure and osteoporosis. The therapeutic strategy in patients with heart failure and osteoporosis is described.

**Russ J Cardiol** 2013; 2 (100): 98-104

**Key words:** chronic heart failure, osteoporosis, risk factors.

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow; <sup>2</sup>Diagnostic and Clinical Centre No. 1, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia.