

Нарушения костного и минерального обмена при кальцинированном аортальном стенозе дегенеративного генеза как особый вариант остеопороза

✍ Н.Ю. Карпова, М.А. Рашид, Н.А. Шостак, Т.В. Казакова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Лечебного факультета РГМУ

По прогнозу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2020 г. число людей старше 65 лет во всем мире составит 690 млн. В России доля пожилых людей в составе населения превышает 20%, что обуславливает высокий интерес клиницистов к заболеваниям, развивающимся в пожилом возрасте, в том числе к остеопорозу, атеросклерозу и **кальцинированному аортальному стенозу дегенеративного генеза (КАСДГ)**.

Процессом, объединяющим эти заболевания, является кальцификация, сочетающаяся с экспрессией костных морфогенных белков, липидов, сиалопротеина, коллагена и маркеров костного ремоделирования на тканевом уровне. При КАСДГ установлено наличие зрелой костной ткани с функционирующим костным мозгом, а также признаков микропереломов и остеобластической трансформации клеток в толще измененных створок и в фиброзном кольце **аортального клапана (АК)**.

Взаимосвязь процессов, происходящих в сердечно-сосудистой и костной системах, изучалась на примере атеросклероза. Остается неизученной распространенность у больных КАСДГ остеопороза и остеопении по данным остеоденситометрии, а также характер и локализация нарушений **минеральной плотности костной ткани (МПКТ)**.

Пожилым возраст пациентов обуславливает необходимость учитывать, как состояние системного обмена кальция влияет на процессы кальцификации, наблюдающиеся в костной и сердечно-сосудистой системах. Доказана положительная коррелятивная связь дефицита витамина D и гиперпаратиреозидизма с индексом кальцификации коронарных сосудов при заболеваниях, сопровождающихся метастатической кальцификацией: болезни Педжета, ряде заболеваний крови, гепатобилиарной системы, хронической почечной недостаточности, системных коллагенозах, сахарном диабете и некоторых опухолях. Однако характер системного кальциевого гомеостаза у больных КАСДГ в отсутствие вышеперечисленных заболеваний, а также влияние кальциевого гомеостаза на выраженность кальцификации АК, МПКТ и процессы костного ремоделирования остаются неизвестными.

В связи с этим **целью нашего исследования** явилось изучение клинико-инструментальной характеристики состояния костной ткани в сопоставлении с выраженностью кальциноза АК и показателями системного обмена кальция у больных КАСДГ.

Материал и методы

Обследовано 310 больных – 157 (50,6%) мужчин и 153 (49,4%) женщины, средний возраст $73,2 \pm 5,7$ года. **Критерием включе-**



Рис. 1. Распределение больных в зависимости от выраженности кальциноза АК (число пациентов).

ния в исследование служило наличие аортального склероза и/или стеноза АК у лиц старше 65 лет по данным дуплексного доплер-эхокардиографического исследования. **Критериями исключения** являлись: ревматическая лихорадка в анамнезе, клинические и эхокардиографические признаки ревматической болезни сердца, системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, онкологическая патология, заболевания гепатобилиарной системы.

Изучение факторов риска остеопороза проводилось с учетом рекомендаций Канадской согласительной конференции по остеопорозу (2006 г.) у всех 310 пациентов. Оценка МПКТ поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела левой бедренной кости проведена методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у 48 пациентов (11 мужчин и 37 женщин) с использованием Т-критерия и нормативов ВОЗ. МПКТ оценивали в следующих зонах: шейка бедра, большой вертел бедренной кости, межвертельная область, проксимальные отделы бедра (среднее значение), поясничный отдел позвоночника (среднее значение).

Измеряли **показатели обмена кальция и костного метаболизма**: сывороточные концентрации щелочной фосфатазы (ЩФ) и общего кальция, а также остеокальцина,

С-телопептидов, витамина D и паратиреоидного гормона (ПТГ) с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты

Распределение больных на 4 группы в зависимости от выраженности кальциноза АК представлено на рис. 1; группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Общим для всех больных **фактором риска остеопороза** явился возраст старше 65 лет. У всех женщин к началу исследования имелась менопауза, средняя продолжительность которой составила $24,3 \pm 9,5$ года. У подавляющего большинства пациентов (74,3%) отмечена склонность к падениям, обусловленная выраженными головокружениями. У 27 больных возникали в возрасте старше 40 лет **переломы**: костей голени — 7 случаев, предплечья — 19, шейки бедра — 1, другой локализации — 17. Однако только при переломе бедра была длительная иммобилизация (свыше 3 мес). Только у 6 больных определялись рентгенологические признаки компрессионных переломов позвоночника, отмеченных исключительно у женщин с ранней менопаузой и сопровождавшихся снижением роста на 18 см и более по сравнению с возрастом 25 лет. При изучении семейного анамнеза установлено наличие переломов у родителей 10 пациентов (в 9 случаях — у матери). Низкое потребление кальция с пищей, отмеченное у 7 пациентов, было обусловлено непереносимостью молока и молочных продуктов. Другие больные употребляли в пищу данные продукты с частотой $4,4 \pm 1,9$ дня в неделю. Злоупотребление алкоголем не было отмечено ни в одном случае, а курение — только у 4 мужчин.

Предъявляли жалобы на **боли в позвоночнике** 69 (22,3%) больных: в грудном отделе — 12, в поясничном — 57. Средний возраст начала болей составил $42,4 \pm 25,8$ года. Ни в одном случае боли не заставляли пациентов принимать горизонтальное положение

несколько раз в течение суток, а были связаны с движениями и поворотами туловища. Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале составила в среднем $4,1 \pm 2,7$ балла.

Нарушения МПКТ выявлены у 34 (71%) из 48 обследованных пациентов: у 19 (39,5%) – остеопения, а у 15 (31,5%) – остеопороз. Нарушения МПКТ были представлены сочетанным поражением поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедра у 10 (29%) пациентов, изолированным поражением поясничного отдела позвоночника – у 24 (71%). Изолированного поражения проксимальных отделов бедра не отмечалось. Достоверно более выраженное снижение МПКТ обнаружено в поясничном отделе позвоночника по сравнению с проксимальным отделом бедра: Т-критерий в этих зонах составил $-1,53 \pm 1,27$ и $-1,01 \pm 1,05$; $p = 0,007$.

Ни один из классических факторов риска остеопороза, за исключением большей **продолжительности менопаузы** у женщин (30,1 и 21,2 года; $p = 0,05$) и меньшей **массы тела** (71,8 и 81,1 кг; $p = 0,05$), не встречался в группе больных с остеопорозом чаще, чем в группе с нормальными значениями МПКТ. Показатели МПКТ проксимального отдела бедра отрицательно коррелировали с возрастом пациентов ($r = -0,35$; $p = 0,01$) и положительно – с массой тела ($r = 0,35$; $p = 0,02$). Зависимости МПКТ поясничного отдела позвоночника от конституциональных факторов получено не было.

Значения Т-критерия в поясничном отделе позвоночника достоверно уменьшались по мере увеличения выраженности **кальциноза АК** (табл. 1).

В группах с остеопорозом и остеопенией сывороточный уровень **ЩФ** был достоверно выше, а **общего кальция** – достоверно ниже, чем в группе с нормальной МПКТ (табл. 2). Обнаружена обратная корреляционная зависимость уровня **ЩФ** и показателей МПКТ проксимальных отделов бедра ($r = -0,36$; $p = 0,01$) и поясничного отдела

Таблица 1. Т-критерий поясничного отдела позвоночника в группах пациентов с различной выраженностью кальциноза АК

Группы	n	Т-критерий*
I Уплотнение створок АК	5	-0,32
II Кальциноз АК 1 степени	17	-0,90
III Кальциноз АК 2 степени	23	-1,65
IV Кальциноз АК 3 степени	3	-3,89

* Различия между всеми группами достоверны, $p < 0,001$ (различия между группами I и II достоверны, $p < 0,05$).

Таблица 2. Концентрация в сыворотке ЩФ и общего кальция в группах с различным состоянием МПКТ

МПКТ	n	ЩФ, ЕД/л	Общий кальций, ммоль/л
Норма	14	184,4	0,89
Остеопения	19	234,5*	0,76*
Остеопороз	15	262,1*	0,75*

* Различия по сравнению с группой с нормальной МПКТ достоверны, $p \leq 0,05$.

позвоночника ($r = -0,29$; $p = 0,04$). Между уровнем общего кальция и МПКТ проксимальных отделов бедра наблюдалась прямая зависимость ($r = 0,36$; $p = 0,01$), а между уровнем С-телопептидов и МПКТ бедра – обратная ($r = -0,35$; $p = 0,03$). Выявлена прямая корреляция уровня остеокальцина с МПКТ поясничного отдела позвоночника ($r = 0,48$; $p < 0,01$).

У преобладающего числа (76,3%) обследованных больных были выявлены низкие сывороточные концентрации **витамина D** (< 50 нмоль/л). При корреляционном анализе Спирмена показано снижение концентрации витамина D с увеличением возраста больных (рис. 2). Несмотря на отсутствие корреляционной зависимости между концентрациями витамина D и ПТГ у больных КАСДГ, группа пациентов с дефицитом витамина D отличалась достоверно повышенными уровнями ПТГ (54,0 и 20,9 пг/мл;

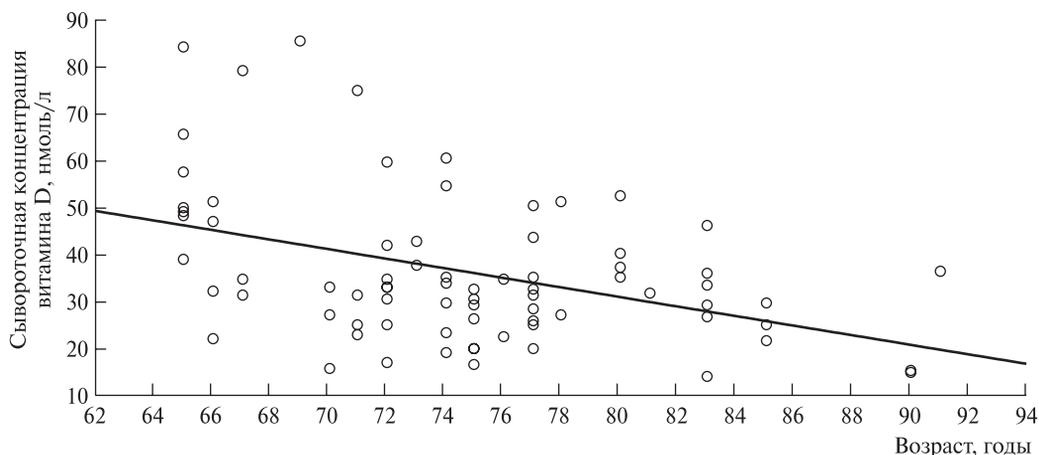


Рис. 2. Зависимость сывороточной концентрации витамина D от возраста больных (анализ Спирмена). $r = -0,26$; $p = 0,023$.

$p = 0,016$). Повышенные концентрации ПТГ (>100 пг/мл) выявлены у 15,8% больных, что ассоциировалось с более высокими уровнями маркера остеосинтеза остеокальцина (47,8 и 30,5 нмоль/л; $p = 0,01$). У женщин с КАСДГ сывороточный уровень витамина D оказался достоверно ниже, чем у мужчин (33,0 и 48,7 нмоль/л; $p = 0,035$); по уровню ПТГ такой особенности не выявлено.

Максимальные значения уровней общего кальция, остеокальцина, а также минимальные значения ЩФ наблюдались в группе больных с микроскопическим типом кальциноза АК (группа I, уплотнение створок АК – табл. 3). Увеличение выра-

женности кальциноза АК сопровождалось достоверным снижением остеосинтетической активности ($r = -0,31$; $p = 0,004$).

По данным корреляционного анализа показателей обмена кальция и костного метаболизма единственными взаимозависимыми параметрами оказались концентрации общего кальция и ЩФ ($r = -0,39$; $p < 0,0001$). В группе с дефицитом витамина D МПКТ проксимальных отделов бедра оказалась достоверно ниже (Т-критерий $-0,82$ и $0,22$; $p = 0,037$). Получена прямая зависимость между МПКТ в проксимальных отделах бедра и концентрацией витамина D (рис. 3). Концентрация ПТГ не оказывала влияния на состояние МПКТ

Таблица 3. Показатели обмена кальция и костного метаболизма в группах с кальцинозом АК

Концентрация в сыворотке	Группы по выраженности кальциноза АК			
	I	II	III	IV
ЩФ, ЕД/л	212,7*	216,5	261,2	252,7
Общий кальций, ммоль/л	0,87*	0,82	0,77	0,80
Остеокальцин, нмоль/л	42,5*	36,8	27,7	28,4
С-телопептиды, нмоль/л	0,52	0,59	0,66	0,46
Витамин D, нмоль/л	45,1	44,0	39,7	32,2
ПТГ, пг/мл	16,8	80,8	93,2	130,9

* Различия группы I от остальных групп достоверны, $p < 0,05$.

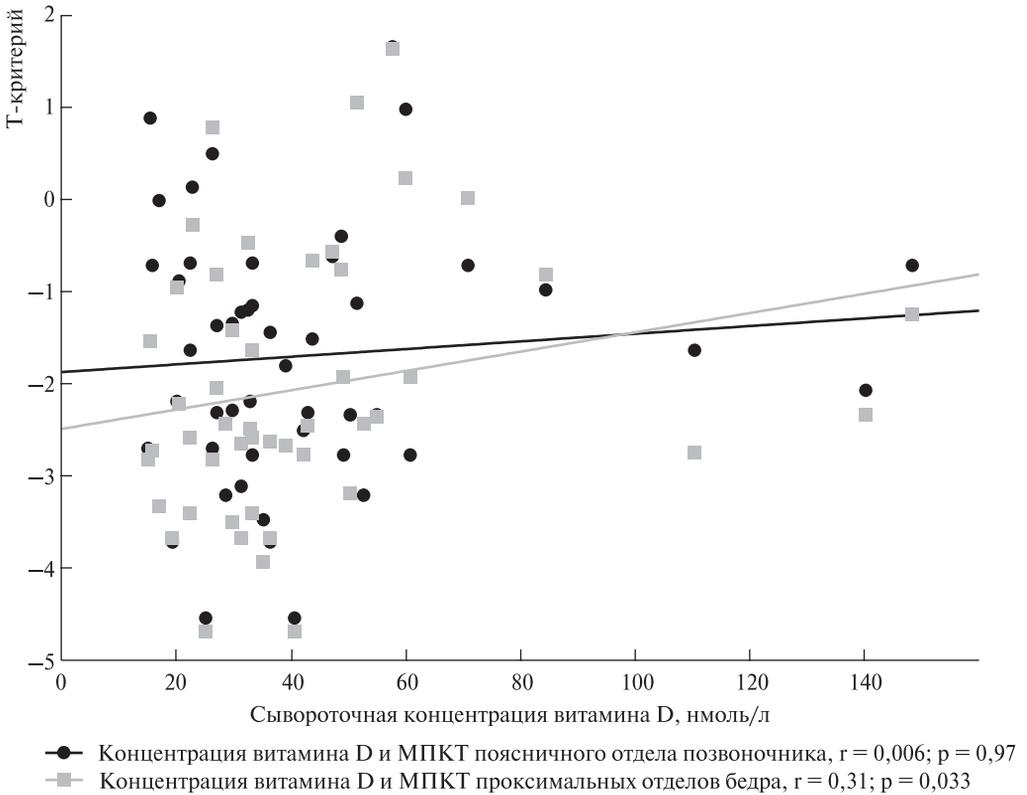


Рис. 3. Зависимость между сывороточной концентрацией витамина D и МПКТ проксимальных отделов бедра и поясничного отдела позвоночника (анализ Спирмена).

осевого скелета. Сравнительная характеристика нарушений МПКТ проксимальных отделов бедра и поясничного отдела позвоночника у больных КАСДГ представлена в табл. 4.

Обсуждение

У 71% обследованных больных КАСДГ установлены нарушения МПКТ, заключающиеся в наличии остеопении у 39,5% и остеопороза у 31,5% пациентов, что подтверждает актуальность данной проблемы. Эти заболевания не только часто сочетаются у лиц пожилого возраста, но и взаимно отягощают течение друг друга (головокружения, падения и патологические переломы). В нашей работе впервые были описаны некоторые лабораторные и инструмен-

тальные особенности данной взаимосвязи. Выявленные изменения оси “кальций–витамин D–ПТГ” характеризовали типичные

Таблица 4. Связь нарушений МПКТ в различных зонах с изучавшимися факторами у больных КАСДГ

Факторы	Позвоночник	Бедро
Распространенность	71%	21%
Возраст и масса тела	–	+
Кальциноз АК	+	–
Дефицит витамина D	–	+
Общий кальций	–	+
Щелочная фосфатаза	+	+
Остеосинтез	+	–
Остеорезорбция	–	+

возрастные нарушения МПКТ в области бедра. Тенденция к гипокальциемии и случаи гиперпаратиреозидизма (15,8%) характеризуют высокую частоту дефицита витамина D (76,3%), выявленную у наших больных, что соответствует данным других авторов. Сочетание нарушений МПКТ с изменениями параметров костного ремоделирования позволяет рекомендовать проведение денситометрии таким больным и назначение препаратов, обладающих сочетанной остеосинтетической и антирезорбтивной активностью (показаны 31% больных).

Выявленное нами преобладающее поражение поясничного отдела позвоночника отличается от типичных постменопаузальных и/или сенильных нарушений МПКТ зависимостью от выраженности кальциноза АК, обособленностью от наличия факторов риска остеопороза и изменений кальциевого гомеостаза. Это позволяет предполагать наличие особой формы остеопороза у больных кальцинированным аортальным стенозом дегенеративного генеза и диктует необходимость пристального наблюдения за данной категорией больных.

Рекомендуемая литература

Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы // Кардиология. 2002. № 3. С. 80–82.

Пожилые люди в Российской Федерации: положение, проблемы, перспективы: Нацио-

нальный доклад на II Всемирной ассамблее по проблемам старения, Мадрид, 2002. М., 2002.

Brown J., Fortier M., Frame H. et al. Canadian consensus conference on osteoporosis, 2006 update // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2006. V. 28. P. 95–112.

Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies // QJM. 2005. V. 98. P. 467–484.

Holick M. The parathyroid hormone D-lemma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. V. 88. P. 3499–3500.

Mohler E.R., Gannon F.H., Reynolds C. et al. Bone formation and osteoclast remodeling in calcified cardiac valves: a clinical and pathologic analysis // J. Amer. Coll. Cardiol. 1998. V. 31. P. 503.

NIH Consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy // JAMA. 2001. V. 285. P. 785–795.

Pawlikowski M., Pfitzner R. Mineralization of heart valves // Folia. Med. Cracov. 1992. V. 33. P. 3–24.

Rosen C.J. Postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2005. V. 353. P. 595–603.

Rosenhek R., Klaar U., Schemper M. et al. Mild and moderate aortic stenosis: natural history and risk stratification by echocardiography // Eur. Heart J. 2004. V. 25. P. 199–205.

Zitterman A., Schleithoff S., Tenderich G. et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? // J.A.C.C. 2003. V. 41. P. 105–112.

Книги Издательского дома “Атмосфера”



Хроническая обструктивная болезнь легких: Карманное руководство для практических врачей (автор С.Н. Авдеев)

В сжатой форме излагаются основные сведения о хронической обструктивной болезни легких и принципах ее диагностики, профилактики и лечения. 120 с., ил.

Для врачей-пульмонологов и терапевтов.