УДК 616.12-008.46; 616.71

ВЛИЯНИЕ АНТИОСТЕОПОРОТИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НА ПРОЦЕССЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

[1] Хестанова М.С., [1,2] Тотров И.Н., [1,2] Хетагурова З.В., [1,2] Амбалова С.А.

[1] Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, РСО-Алания, Россия (362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40), e-mail: sogma.rso@gmail.com
[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биомедицинских исследований ВНЦ РАН и Правительства РСО-Алания, Владикавказ, РСО-Алания, Россия (362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40), e-mail: institutbmi@mail.ru

С целью изучения влияния антиостеопоротической профилактики на процессы ремоделирования костной ткани у больных с сердечно-сосудистой патологией проведено комплексное обследование 114 больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью с проявлениями хронической сердечной недостаточности. В ходе работы выявлено наличие остеопенического синдрома, формирующегося при ускоренной резорбции костной ткани у данной категории больных и являющегося фактором риска возникновения переломов. Из числа обследованных лиц пациенты с остеопеническим синдромом были рандомизированы на 2 подгруппы: получавшие в комплексной терапии коррекцию минеральной плотности костной ткани и не получавшие ее. Включение комбинированного препарата кальцемин адванс в комплексное лечение сердечно-сосудистых заболеваний с проявлениями хронической сердечной недостаточности способствует приросту костной массы на фоне ускорения костеобразования и замедления резорбтивных процессов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, минеральная плотность костной ткани, остеопения, остеопороз, остеокальцин, С-концевые телопептиды коллагена I типа (CTX - I), кальцемин адванс.

INFLUENCE OF ANTIOSTEOPOROTIC PREVENTION ON BONE REMODELING IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE WITH MANIFESTATIONS OF CHRONIC HEART FAILURE

[1] Khestanova M.S., [1,2] Totrov I.N., [1,2] Khetagurova Z.V., [1,2] Ambalova S.A.

[1] North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, RNO-Alania, Russia (362019, st. Pushkinskaya, 40), e-mail: sogma.rso@gmail.com
[2] Institute of Biomedical Research of RAS VSC and Government of RNO-Alania, Vladikavkaz, RNO-Alania, Russia (362019, st. Pushkinskaya, 40), e-mail: institutbmi@mail.ru

To study the effect of antiosteoporotic prevention on processes in bone remodeling in patients with cardiovascular disease conducted a comprehensive survey of 114 patients with ischemic heart disease combined with hypertensive disease with manifestations of chronic heart failure. The work revealed the presence of osteopenic syndrome, emerging with accelerated bone resorption this category of patients and is a risk factor for fractures. Of those surveyed, patients with osteopenic syndrome were randomized into 2 groups, receiving with combined therapy the correction of bone mineral density and did not receive it. Inclusion of a combined preparation calcemin advance in comprehensive treatment of cardiovascular disease with manifestations of chronic heart failure contributes to the increase in bone mass on the background of accelerating bone formation and slow process of bone resorption.

Keywords: chronic heart failure, bone mineral density, osteopenia, osteoporosis, osteocalcin, C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX - I), calcemin advance.

Введение

Несмотря на значительный прогресс современной медицины, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой одну из наиболее серьезных и растущих проблем

мирового здравоохранения ввиду высокой заболеваемости, распространенности, инвалидизации и смертности [3-6; 8; 9].

Многочисленные факторы влияют на течение и исход болезни у больных с ХСН. По данным Е.И. Горулевой (2006), около 60% пациентов с кардиоваскулярной патологией имеют факторы риска развития остеопороза (ОП). Вторичный ОП может развиваться в любом возрасте как у женщин, так и у мужчин, и является осложнением многих заболеваний [1].

Согласно данным K.J. Lyons et al. (2011), ХСН связана с определенными факторами риска, которые способствуют снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и повышают риск возникновения остеопоротических переломов [7]. Однако до сих пор вопрос о механизмах ремоделирования костной ткани и необходимости проведения антиостеопоротической профилактики больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями с проявлениями ХСН остается открытым.

В связи с вышеизложенным **целью исследования** стало изучение влияния антиостеопоротической профилактики на процессы ремоделирования костной ткани у больных с сердечно-сосудистой патологией с проявлениями ХСН.

Материал и методы исследования. В проспективное поперечное исследование включено 114 больных, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) с проявлениями ХСН (средний возраст – 67,79±1,05), находившихся на обследовании и лечении в кардиологическом отделении клинической больницы СОГМА. Из числа обследованных лиц мужчины составили 59 человек (средний возраст - 66,78±1,43), женщины – 55, (средний возраст – 68,89±1,54), при этом ХСН II А стадии выявлена у 78 человек, ХСН II Б стадии – у 36 человек, функциональный класс (ФК) II - у 34 человек, ФК III – у 80 человек.

В исследование не включались пациенты с заболеваниями эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, почек, системными заболевания соединительной ткани, влияющими на процессы ремоделирования костной ткани. Контрольную группу (КГ) составили 34 практически здоровых человека, идентичных по полу и возрасту, средний возраст – 64,56±1,72, из них мужчин – 16 (средний возраст - 65,42±2,04), женщин – 18 (средний возраст – 63,75±2,79).

Для верификации диагноза всем больным проводился комплекс исследований, включающий сбор жалоб, анамнеза, объективных данных, клинические и биохимические анализы крови и мочи, ЭКГ, ЭХО-КГ, рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ, исследование глазного дна. Стадия и функциональный класс ХСН выставлялись в соответствии с классификацией ХСН Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) 2002 г.,

предусматривающей объединение классификации стадий ХСН Стражеско-Василенко и ФК Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).

Изучение МПКТ у всех обследованных было проведено с помощью двухэнергетической абсорбциометрии – DXA (Dual X-ray Absorptiometry) на аппарате GeLunar, США. Для остеоденситометрической диагностики использовались критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и методические указания Международного общества клинической денситометрии (ISCD), согласно которым Т-критерий выше -1,0 соответствует норме, Т-критерий между -1,0-2,5 – остеопении, Т-критерий -2,5 и ниже – ОП.

Определение содержания в сыворотке крови маркеров костного ремоделирования: остеокальцина (ОКЦ) и С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена I типа, (CTX-I) определяли при помощи иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов реактивов фирмы IDS на иммуноферментном анализаторе «Victor^2».

Полученные результаты обрабатывали с использованием пакета программ STATISTICA 6.1. Статистическая обработка полученных при исследовании данных проводилась по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (M), ошибки средней арифметической (m). Для оценки статистической значимости различий средних величин в случаях двух выборок использовался t-критерий (критерий Стьюдента). Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p<0,05$.

В дальнейшем пациенты с остеопеническим синдромом были рандомизированы на 2 подгруппы: получавшие в комплексном лечении для коррекции МПКТ препарат кальцемин адванс (n=30) и не получавшие (n=30). Участникам исследования кальцемин адванс назначался внутрь по 1 таблетке 2 раза в день во время еды на протяжении 6 месяцев. Всем больным через 1 месяц, а в дальнейшем через 3 месяца проводились общеклинические анализы крови и мочи. Спустя полгода пациентам проводилось повторное остеоденситометрическое обследование и определение маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови.

Результаты и их обсуждение

Остеоденситометрическое обследование было проведено 114 больным с проявлениями ХСН и 34 лицам КГ. В таблице 1 представлены данные состояния МПКТ у больных с ХСН.

Таблица 1

МПКТ у больных ХСН (n=114)

Область исследования	Т-критерий		
	Норма	Остеопения	Остеопороз
Шейка бедра	n=45 39,5%	n=49 43%	n=20 17,5%
Зона Варда	n=41 36%	n=41 36%	n=32 28%

Вертел	n=83 72,8%	n=24 21,1%	n=7 6,1%
L1-L4	n=49 43%	n=45 39,5%	n=20 17,5%

Анализ состояния костной ткани по данным остеоденситометрии показал, что у больных с ХСН наибольшая распространенность остеопенического синдрома отмечается в шейке бедра, области Варда, поясничном отделе позвоночника, что свидетельствует о подверженности поражению трабекулярной кости.

В таблице 2 представлены данные состояния МПКТ у лиц КГ.

Таблица 2

МПКТ у лиц КГ (n=34)

Область исследования	Т-критерий		
	Норма	Остеопения	Остеопороз
Шейка бедра	n=23 67,6%	n=7 20,6%	n=4 11,8%
Зона Варда	n=18 52,9%	n=12 35,3%	n=4 11,8%
Вертел	n=30 88,2%	n=4 11,8%	n=0 0%
L1-L4	n=14 41,2%	n=14 41,2%	n=6 17,6%

Результаты остеоденситометрического исследования в различных зонах скелета показали, что распространенность остеопенического синдрома в группе больных отмечалась в шейке бедра в 60,5% случаев против 32,4% случаев КГ; в зоне Варда 64% - против 47,1%; в вертеле 27,2% - против 11,8%; в L1-L4 57% - против 58,8%. Учитывая полученные результаты, можно заключить, что низкая МПКТ в группе больных обусловлена основным заболеванием.

При сравнении данных остеоденситометрии в группе больных с ХСН с данными лиц КГ обнаружено достоверное снижение МПКТ в шейке бедра в сравнении с данными лиц КГ по Т-критерию: (-1,28±0,14), КГ: (-0,66±0,23), $p<0,05$. Низкие показатели МПКТ в шейке бедра у больных с ХСН являются риском развития переломов.

Дифференцированный анализ состояния МПКТ у мужчин и женщин с проявлениями ХСН показал достоверное снижение МПКТ в группе обследованных женщин с ХСН в сравнении с женщинами КГ по Т-критерию: (-1,31±0,22), КГ: (-0,66±0,23), $p<0,05$.

Изучение содержания ОКЦ в сыворотке крови больных с ХСН в сравнении с данными лиц КГ достоверного различия не выявило: (10,00±0,85 нг/мл), КГ: (11,85±1,88 нг/мл), $p>0,05$.

При анализе содержания ОКЦ у мужчин с ХСН с данными женщин с ХСН достоверные различия были выявлены: (7,34±0,72 нг/мл), женщины с ХСН: (13,55±1,45 нг/мл), $p<0,001$. У женщин отмечается ускорение процессов костеобразования, что является показателем дисбаланса процессов костного ремоделирования.

Изучение содержания концентрации СТХ - I в сыворотке крови больных с данными лиц КГ выявило достоверные различия: (0,50±0,03 нг/мл), КГ: (0,39±0,03 нг/мл), p<0,01, что отражает прогрессирование костной резорбции в группе больных.

При сравнении содержания СТХ - I в сыворотке крови женщин с ХСН с данными женщин КГ обнаружены достоверные различия: (0,56±0,04 нг/мл), КГ: (0,35±0,03 нг/мл), p<0,001. При сравнении содержания СТХ - I в сыворотке крови мужчин с ХСН с данными женщин с ХСН также были выявлены достоверные различия: (0,45±0,03 нг/мл), женщины с ХСН (0,56±0,04 нг/мл), p<0,05.

Полученные результаты отражают нарушение ремоделирования костной ткани в группе больных, характеризующееся высокой активностью резорбтивных процессов.

Спустя 6 месяцев после проведенной коррекционной терапии остеоденситометрический анализ состояния костной ткани показал, что в подгруппе больных, не получавших комплексную терапию с включением препарата кальцемин адванс, наблюдалось дальнейшее снижение МПКТ, в отличие от группы пациентов, которым наряду с лечением основного заболевания проводилась коррекция состояния костной ткани. Так в группе больных, получавших препарат кальцемин адванс, прирост МПКТ составил 2% в шейке бедра, 3% - в области Варда, 0,2% - в вертеле, 4% - в L1-L4. В группе больных, не получавших коррекцию МПКТ в комплексной терапии, потеря костной массы составила -2,8% в шейке бедра, -0,1% - в области Варда, -0,7% - в вертеле, -1,5% - в L1-L4.

Результаты анализа динамики биохимических маркеров костного ремоделирования костной ткани в обследуемых подгруппах спустя 6 месяцев представлены в таблице 3.

Таблица 3

Динамика биохимических маркеров костного ремоделирования у больных, получавших и не получавших кальцемин адванс в комплексной терапии (M±m)

Группа больных	ОКЦ (нг/мл)			СТХ - I (нг/мл)		
	До лечения	После лечения	P	До лечения	После лечения	p
Больные, получавшие кальцемин адванс (n=30)	8,01±1,69	13,56±1,66	<0,02	0,56±0,04	0,39±0,04	<0,01
Больные, не получавшие кальцемин адванс (n=30)	9,74±0,63	9,09±0,62	>0,05	0,51±0,03	0,64±0,04	<0,01

Из данных таблицы видно, что показатели ОКЦ достоверно повысились в группе больных, принимавших препарат, в отличие от показателей группы больных, не получавших коррекционную терапию. Содержание СТХ - I в сыворотке крови в группе больных,

принимавших кальцемин адванс, достоверно снизилось через 6 месяцев в сравнении с данными группы больных, не принимавших препарат.

Известен анаболический эффект регуляторов костного ремоделирования с замедлением резорбтивных процессов через остеобласты. Возможно, прием витамина D у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы с проявлениями ХСН активизирует функцию остеобластов и через систему RANKL-RANK-OPG ингибирует костную резорбцию.

Выводы. Включение комбинированного препарата кальцемин адванс в комплексное лечение сердечно-сосудистых заболеваний с проявлениями хронической сердечной недостаточности индуцирует высокую активность остеобластов с ускорением костеобразования и замедление резорбтивных процессов, тем самым способствуя приросту минеральной плотности костной ткани.

Список литературы

1. Тотров И.Н., Медоева А.С., Хетагурова З.В., Амбалова С.А., Купеева А.М., Джиоева И.К. Ремоделирование костной ткани у больных ревматоидным артритом // Владикавказский медико-биологический вестник. - 2011. - Т. XIII, № 20. - С. 176-180.
2. Danilevicius C.F., Lopes J.B., Pereira R.M. Bone metabolism and vascular calcification // Braz J Med Biol Res. – 2007. – Vol. 40. – P. 435–442.
3. Gotsman I., Shauer A., Zwas D.R., Hellman Y., Keren A., Lotan C., Admon D. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome // Eur J Heart Fail. – 2012. - Vol. 14, № 4. – P. 357–366.
4. Iacoviello M., Antoncecchi V. Heart failure in elderly: progress in clinical evaluation and therapeutic approach // J Geriatr Cardiol. – 2013. - Vol. 10, № 2. – P. 165-77.
5. Komajda M. Management of heart failure: a challenge for healthcare systems // Bull Acad Natl Med. – 2012. – Vol. 196, № 6. – P. 1159-1165.
6. Konstantinou D.M., Chatzizisis Y.S., Giannoglou G.D. Pathophysiology-based novel pharmacotherapy for heart failure with preserved ejection fraction // Pharmacol Ther. – 2013. – Vol. 140, № 2. – P. 156-166.
7. Lyons K.J., Majumdar S.R., Ezekowitz J.A. The unrecognized burden of osteoporosis-related vertebral fractures in patients with heart failure // Circ Heart Fail. – 2011. – Vol. 4, № 4. - P. 419-424.
8. Malaquin D., Tribouilloy C. Epidemiology of heart failure // Rev Prat. – 2010. – Vol. 60, № 7. - P. 911-915.

9. Novo G., Amoroso G.R., Fazio G., Sutera F., Novo S. Biomarkers in heart failure // Front Biosci (Landmark Ed). – 2009. - Vol. 14. - P. 2484-2493.
10. Sinnott B., Syed I., Sevrukov A., Barengolts E. Coronary calcification and osteoporosis in men and postmenopausal women are independent processes associated with aging // Calcif Tissue Int. – 2006. – Vol. 78, № 4. - P. 195–202.
11. Stojanovic O.I., Lazovic M., Lazovic M., Vuceljic M. Association between atherosclerosis and osteoporosis, the role of vitamin D // Arch Med Sci. – 2011. - Vol. 7, № 2. – P. 179–188.

Рецензенты:

Дзгоева Ф.У., д.м.н., профессор внутренних болезней № 5 ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г.Владикавказ.

Басиева О.О., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г.Владикавказ.