

Хроническая сердечная недостаточность и остеопороз: общие патогенетические звенья

Скрипникова И. А., Яралиева Э. К., Драпкина О. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.
Москва, Россия

В обзоре литературы отражены современные представления о сочетании хронической сердечной недостаточности (ХСН) и остеопороза, общие факторы риска этих заболеваний и патофизиологические механизмы нарушения костного метаболизма при ХСН. Несмотря на растущее число исследований, касающихся сочетанной патологии сердечно-сосудистой и костной систем, взаимосвязь между снижением минеральной плотности кости и риском ХСН остается недостаточно изученной. Оба состояния являются частыми причинами инвалидности, смерти, длительных госпитализаций и значительного снижения качества жизни, а сочетание синдромов усугубляет их течение и повышает частоту неблагоприятных исходов, что представляет тяжелое бремя для самого пациента и здравоохранения в целом.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, остеопороз, минеральная плотность кости, костный обмен.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 09/03-2022

Рецензия получена 21/03-2022

Принята к публикации 16/05-2022



Для цитирования: Скрипникова И. А., Яралиева Э. К., Драпкина О. М. Хроническая сердечная недостаточность и остеопороз: общие патогенетические звенья. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3233. doi:10.15829/1728-8800-2022-3233. EDN OZGEFB

Heart failure and osteoporosis: common pathogenetic components

Skrpnikova I. A., Yaraliev E. K., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

This literature review reflects modern ideas about the combination of heart failure (HF) and osteoporosis, common risk factors for these diseases, and pathophysiological mechanisms of metabolic bone diseases in HF. Despite a growing number of studies on the combined cardiovascular and skeletal system pathology, the relationship between a decrease in bone mineral density and HF risk remains poorly understood. Both conditions are common causes of disability, death, prolonged hospitalizations and a significant reduction in quality of life, while its combination exacerbates their course and increases the incidence of adverse outcomes, which is a heavy burden for a patient and health care in general.

Keywords: heart failure, osteoporosis, bone mineral density, bone metabolism.

Skrpnikova I. A.* ORCID: 0000-0002-1763-0725, Yaraliev E. K. ORCID: 0000-0003-0700-9967, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: iskripnikova@gnicpm.ru

Received: 09/03-2022

Revision Received: 21/03-2022

Accepted: 16/05-2022

For citation: Skripnikova I. A., Yaraliev E. K., Drapkina O. M. Heart failure and osteoporosis: common pathogenetic components. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3233. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3233. EDN OZGEFB

Relationships and Activities: none.

АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МПК — минеральная плотность кости, ОП — остеопороз, ПТГ — паратиреоидный гормон, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФА — физическая активность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, DXA — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, OPG — остеопротегерин, RANK — активатор рецептора ядерного фактора-κB, RANKL — лиганд рецептора-активатора ядерного фактора-κB, SD — стандартное отклонение, 25 (ОН)D — 25-гидроксивитамин D.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: iskripnikova@gnicpm.ru

Тел.: +7 (916) 672-40-23

[Скрипникова И. А.* — д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0002-1763-0725, Яралиева Э. К. — аспирант отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0003-0700-9967, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Взаимосвязь хронической сердечной недостаточности (ХСН) и остеопороза ранее объяснялась независимым возрастным фактором, снижением физической активности у пациентов с ХСН и применением лекарственных препаратов, отрицательно влияющих на минеральную плотность кости.

Что добавляют результаты исследования?

- В настоящее время обсуждаются общие механизмы развития остеопороза при ХСН, среди которых важную роль играют провоспалительные цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α) и члены семейства фактора некроза опухоли (лиганд рецептора-активатора ядерного фактора- κ B, рецептор активатора ядерного фактора- κ B, остеопротегерин), принимающие участие как в ремоделировании миокарда, так и в метаболизме костной ткани через активацию остеокластов и ингибирование образования костной ткани.

Key messages**What is already known about the subject?**

- The relationship of heart failure (HF) and osteoporosis was previously explained by an independent age factor, decreased physical activity in HF patients, and the use of drugs that adversely affect bone mineral density.

What might this study add?

- Currently, the general mechanisms of osteoporosis development in HF are discussed, among which proinflammatory cytokines (interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor α) and members of the tumor necrosis factor family (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, receptor activator of nuclear factor- κ B, osteoprotegerin) involved in both myocardial remodeling and bone metabolism through osteoclast activation and inhibition of bone formation.

Введение

В развитых странах распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) варьирует от 1 до 12%, увеличиваясь в старших возрастных группах, особенно после 65 лет [1]. Среди пациентов данной возрастной категории сердечная недостаточность (СН) является самой частой причиной госпитализаций [2]. В общей сложности >60 млн людей по всему миру страдают СН [3].

Распространенной возраст-ассоциированной сопутствующей патологией у лиц с СН является остеопороз (ОП), поражающий каждую третью женщину и каждого четвертого мужчину в возрасте >50 лет [4]. Под СН подразумевается синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем и сопровождающийся недостаточной перфузией органов и тканей [5]. Наиболее часто ХСН является исходом артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), обусловленной атеросклерозом. ОП — это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой и нарушением микроархитектуры костной ткани, которые приводят к развитию переломов. В настоящее время результаты многих исследований подтвердили связь между увеличением сосудистой жесткости, проявлений субклинического атеросклероза и снижением костной массы [6, 7], а обнаружение высокой частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с остео-

порозными переломами обуславливало необходимость специфического скрининга ОП у кардиологических больных [8].

Сочетание ОП или его осложнений — переломов — с ХСН ранее объяснялось независимым одновременным их развитием с возрастом, а также снижением физической активности (ФА), применением вазоактивных и диуретических препаратов. Однако современные эпидемиологические и клинические данные подтверждают взаимосвязь между этими двумя состояниями, которую нельзя объяснить только старением и использованием фармакологических препаратов.

Цель научного обзора — анализ литературных данных и поиск общих патогенетических звеньев ХСН и ОП на основе имеющихся клинико-экспериментальных исследований. Информация, представленная в обзоре, позволит врачам широкого круга терапевтических специальностей, особенно терапевтам, кардиологам, ревматологам и эндокринологам, ознакомиться с современными данными по взаимовлиянию ХСН и низкой костной массы, а также о необходимости профилактики остеопорозных переломов у пациентов с ХСН.

Материал и методы

Проведен поиск литературных источников и анализ публикаций в базах данных PubMed, Medline, Web of Science и Cochrane Library, eLIBRARY.RU с использованием ключевых слов “хроническая сердечная недостаточность”, “сердечная недостаточность”, “остеопороз”, “минеральная плотность кости”, “костный обмен”,

“низкоэнергетические переломы”. Глубина поиска составила 20 лет.

Результаты

Исследования, в которых изучалась ассоциация ХСН с минеральной плотностью кости (МПК) были объединены в метаанализы. В одном из них, включившем 6 клинических проспективных и наблюдательных исследований типа “случай-контроль” (552 пациента с ХСН и 243 пациента без ХСН), было установлено, что у пациентов с ХСН МПК всего скелета была ниже по сравнению с пациентами без ХСН, причем степень снижения МПК коррелировала с тяжестью течения заболевания. В 3-х исследованиях участвовали только мужчины, в остальных — мужчины и женщины. МПК (Т-критерий) всего скелета у пациентов I, II функциональных классов (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New York Heart Association) составила $-0,62$ стандартных отклонений (SD), в то время как у пациентов с ХСН III, IV ФК Т-критерий составил $-0,87$ SD. Аналогично МПК бедренной кости у пациентов с ХСН III, IV ФК была значительно ниже, чем у пациентов I, II ФК, составив $-1,07$ vs $-0,47$ SD [9].

В Канаде было проведено крупное популяционное когортное исследование, в которое вошли 45509 пациентов (92% женщин): из них у 1841 (4%) недавно развилась ХСН. Пациенты с ХСН были значительно старше, имели большее количество предшествующих переломов и более низкую общую МПК проксимального отдела бедра (Т критерий $-1,3$ vs $-0,9$ SD ($p < 0,001$)) по сравнению с пациентами без ХСН. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA — Dual X-ray absorptiometry) была выполнена всем пациентам, и на момент исследования МПК у половины (48%) пациентов с ХСН был выявлен ОП и имелись показания для специфической лекарственной терапии. За 5-летний период наблюдения у больных ХСН было отмечено на 30% больше переломов, чем у пациентов без ХСН. Положительная связь между ХСН и риском переломов оставалась статистически значимой после корректировки на возраст, пол, традиционные факторы риска (ФР) ОП, сопутствующие заболевания, прием сердечно-сосудистых препаратов и не зависела от МПК [10]. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что диагноз ХСН предполагает значительное повышение риска переломов и выявляет легко распознаваемую группу населения, которая нуждается в повышенном внимании к здоровью костей, включая скрининг с тестированием МПК и анализ рентгенограмм грудной клетки для выявления асимптомных переломов позвонков.

В недавно проведенном метаанализе, включившем 7 когортных исследований, изучался риск пе-

реломов у пациентов с ХСН ($n=53038$) в сравнении с контрольной группой ($n=126727$). У больных ХСН был выявлен более высокий относительный риск любых переломов (relative risk, RR 1,66, 95% доверительный интервал 1,14-2,43 ($p=0,008$)) [11].

В настоящее время среди отечественных публикаций имеются единичные оригинальные исследования, касающиеся изучения частоты и роли ОП у пациентов с ХСН и значительно меньшим числом пациентов. В одном из них в группе мужчин и женщин ($n=201$) с ХСН I-IV ФК, развившейся у больных АГ и ИБС, было отмечено достоверно более частое развитие ОП позвоночника, чем в контрольной группе, причем выраженность ОП нарастала по мере увеличения тяжести ХСН [12]. В другое сравнительное проспективное исследование было включено 70 амбулаторных пациентов с ХСН и 40 пациентов с ССЗ, но без ХСН в качестве контрольной группы. Снижение МПК и нарушения костного обмена достоверно чаще определялись у больных ХСН и ассоциировалось с тяжестью и длительностью основного заболевания. Низкая МПК коррелировала с высоким уровнем N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и сниженной функцией почек [13]. Теми же авторами была описана полиморбидность у пациентов с ХСН II-IV ФК ≥ 60 лет. Комбинация ОП и хронической болезни почек (28%) оказалась наиболее частой в группе больных ХСН. ОП был выявлен у 58,6% больных ХСН, среди них у 17,6% возникли переломы разных отделов скелета за период наблюдения $24,1 \pm 13,0$ мес. У пациентов с ХСН и разной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) наблюдалась сопоставимая частота ОП ($p=0,768$), падений ($p=0,980$), переломов ($p=0,549$) и старческой астении ($p=0,828$), однако отмечено преобладание старческой астении в возрасте ≥ 75 лет. Отмечена худшая выживаемость больных при наличии ишемического генеза ХСН и ОП [14].

Таким образом, клинко-эпидемиологические исследования показывают, что ХСН зачастую сопровождается низкой МПК, высоким риском переломов и, более того, в 4 раза повышает риск любого перелома, требующего госпитализации, по сравнению с пациентами с другими ССЗ [15].

Наиболее разрушительным осложнением ОП является перелом бедра, который увеличивает смертность при ХСН. В проспективном когортном исследовании с периодом наблюдения 11,5 лет, участвовало 5613 пациентов, среди которых у 1526 была выявлена ХСН. Смертность после перелома бедра как у мужчин, так и у женщин с ХСН была в 2 раза выше по сравнению с пациентами без перенесенного перелома бедра [16].

На вопрос, почему у пациентов с ХСН повышается частота ОП и связанных с ним переломов,

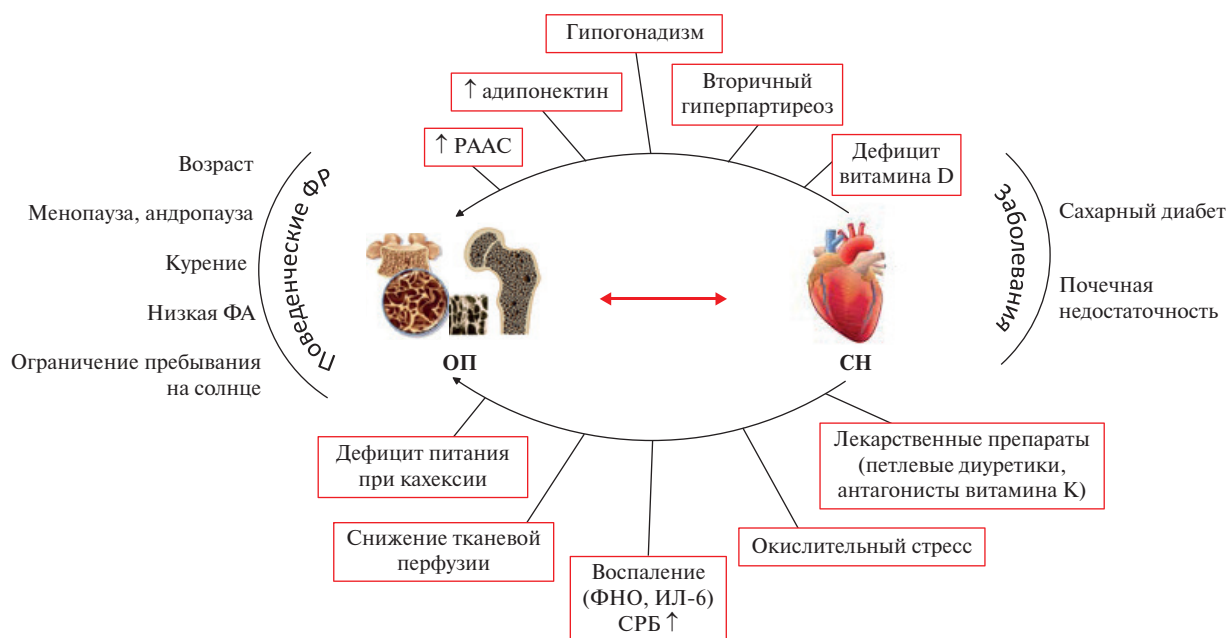


Рис. 1 Общие ФР ОП и ХСН. Адаптировано из [17].

Примечание: ИЛ-6 — интерлейкин-6, СРБ — С-реактивный белок.

существует несколько возможных ответов. Во-первых, найдены общие механизмы развития этих состояний, во-вторых, выявлены общие ФР, которые суммированы на рисунке 1. Среди общих ФР выделяют пожилой возраст, низкую ФА, курение, постменопаузу, сахарный диабет, дефицит витамина D, гиперпаратиреоз; обсуждается АГ (рисунок 1) [17].

Частично взаимосвязь ХСН с ОП и переломами можно объяснить снижением ФА, потерей мышечной массы и иногда развитием кахексии по мере прогрессирования ХСН, что способствует ухудшению качества жизни и увеличению риска падений.

К тому же пациенты с тяжелой ХСН часто прикованы к постели, лишены инсоляции, что может повлечь за собой снижение кожного синтеза витамина D и развития его недостаточности или дефицита. В случаях тяжелой правожелудочковой недостаточности, сопровождающейся застоем в печени и кишечнике, возможно снижение синтеза 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) и ухудшение всасывания витамина D, поступающего с продуктами питания. Кроме того, изменения функции почек, связанные с ХСН или с применением диуретиков, потенциально могут влиять на процесс трансформации 25(OH)D в активную форму витамина 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)2D) и физиологию минерального гомеостаза, что ведет к нарушению обмена витамина D и вторичному гиперпаратиреозу [18]. Проведенные ранее работы показывают значимое снижение в сыворотке крови пациентов с ХСН уровня 25(OH)D, повышение риска развития СН у пациентов с дефицитом витамина D и взаимосвязь между низким уровнем

25(OH)D и ухудшением прогноза ХСН [19, 20]. Также выявлены возможные механизмы поддержания неспецифического воспаления, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ремоделирования сердца в условиях дефицита 25(OH)D при ХСН [21]. Гиперактивация РААС и высокое содержание альдостерона приводят к повышенному выведению кальция почками с развитием вторичного гиперпаратиреоза и последующим нарушением процессов ремоделирования костной ткани. Паратиреоидный гормон (ПТГ), в свою очередь, повышает секрецию альдостерона, как непосредственно воздействуя на надпочечники, так и косвенно, путем активации РААС, тем самым замыкая патологический круг. ПТГ, являясь одним из основных регуляторов костного обмена и прямо коррелируя со снижением МПК шейки бедра, также играет немаловажную роль в развитии ХСН. К повышению уровня ПТГ при ХСН ведут нарушения функции почек, усиленное выведение кальция, повышенный уровень альдостерона, дефицит витамина D. Клинические и фундаментальные исследования показали влияние ПТГ на сердечно-сосудистую систему через взаимодействие с ПТГ-рецепторами, расположенными в миокарде, гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов [22, 23]. Кроме того, у пожилых мужчин с ХСН, госпитализированных по поводу декомпенсации, вторичный гиперпаратиреоз был связан с ухудшением долгосрочной выживаемости, и измерение уровня ПТГ в сыворотке дополняло значимость NT-proBNP для стратификации риска [24]. Авторы сделали вывод о необходимости дополнительных исследований, чтобы выяснить, является ли уро-

вень ПТГ в сыворотке крови маркером риска прогрессирования или ФР ХСН.

Еще один из возможных механизмов снижения МПК при ХСН заключается в развитии системного воспаления, которое сопровождается повышением активности ряда провоспалительных медиаторов, участвующих в ремоделировании миокарда, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1, интерлейкин-6. Известно, что эти цитокины также стимулируют резорбцию костной ткани, активируя остеокласты, и ингибируют формирование кости [25–27].

Среди цитокинов вызывают интерес и гормоны жировой ткани — адипокины. Из известных адипокинов, синтезируемых жировой тканью, наиболее значимое влияние на костный метаболизм и сосудистую стенку оказывают лептин и адипонектин [28]. На сегодняшний день проведено не много исследований по изучению участия данных молекул в костном метаболизме и патогенезе ОП [29] и существуют единичные исследования их сердечно-сосудистых эффектов, в частности, влияния на развитие и течение СН [30]. При исследовании количественного состава тела и МПК у пожилых мужчин с ХСН легкого и умеренного течения (1 и 2 стадии) продемонстрировано, что уровень адипонектина обратно пропорционально коррелировал с МПК и расценивался как независимый предиктор снижения костной массы, и прямо ассоциировался с маркерами костного обмена остеокальцином и СТХ (b-crosslaps) [31]. В другом исследовании мужчин и женщин с ХСН уровень общего адипонектина повышался по мере прогрессирования заболевания и увеличения уровня NT-proBNP и был расценен как независимый предиктор смерти [32]. Таким образом, повышенный уровень адипонектина при ХСН может сигнализировать о снижении костной массы и развитии ОП. В исследовании отечественных авторов группа пациентов с ХСН характеризовалась значительно более высоким уровнем ФНО- α , по сравнению с контрольной группой, и была обнаружена отрицательная корреляция между ФНО- α и МПК, особенно в бедренной кости [33]. Авторы сделали вывод, что ускорение резорбции костной ткани у пациентов с ХСН может быть результатом субклинического воспаления и гиперпродукции некоторых провоспалительных цитокинов.

Другим важным механизмом снижения костной массы при ХСН является нарушение нейрональной регуляции ремоделирования кости. В работе на мышах было продемонстрировано, что симпатическая передача сигналов через β 2-адренергические рецепторы, присутствующие на остеобластах, контролирует процесс костеобразования с участием лептина. Дефицит лептина у мышей приводит к низкому симпатическому тону,

а генетическая или фармакологическая абляция адренергической передачи приводит к повышению костной массы. Причем выяснено, что активация симпатической нервной системы способствует резорбции кости за счет увеличения экспрессии в клетках-предшественниках остеобластов фактора дифференцировки остеокластов — лиганда рецептора-активатора ядерного фактора- κ B (RANKL) [34]. RANKL, активатор рецептора ядерного фактора- κ B (RANK) и остеопротегерин (OPG) являются членами семейства ФНО, которые выступают важнейшими регуляторами метаболизма кости и, по-видимому, участвуют в иммунных реакциях. Поскольку персистирующее воспаление играет роль в развитии СН, представляет интерес участие цепочки OPG/RANK/RANKL в патогенезе этого состояния. В результате экспериментальной части исследования на модели постинфарктной СН у крыс была обнаружена устойчиво повышенная экспрессия генов *OPG*, *RANK* и *RANKL* в ишемизированной части ЛЖ и изолировано гена *OPG* в неишемизированных тканях ЛЖ, включая кардиомиоциты и другие клетки. При иммуногистохимическом исследовании кардиомиоцитов ЛЖ у пациентов с ХСН также были обнаружены повышенные уровни белков OPG, RANK и RANKL. К тому же у лиц с ХСН определялись повышенные уровни RANKL и OPG в сыворотке крови, которые коррелировали с функциональными, гемодинамическими и нейрогормональными показателями тяжести заболевания. RANKL также увеличивал общую активность матриксной металлопротеиназы в фибробластах человека, что рассматривается в качестве предполагаемого механизма, с помощью которого повышенная экспрессия RANKL при СН может способствовать дисфункции ЛЖ [35]. Основываясь на результатах исследования, авторы сделали вывод, что цитокины OPG/RANKL/RANK как при клинической, так и при экспериментальной СН потенциально способствуют ремоделированию и дилатации ЛЖ, что может свидетельствовать об участии известных медиаторов костного гомеостаза в патогенезе СН. Кроме того, вышеперечисленные цитокины могут представлять собой новые мишени для терапевтического вмешательства при обоих заболеваниях.

Leistner DM, et al. (2012), изучая роль RANKL/OPG в патогенезе ХСН, исследовали 153 пациента (123 пациента с ХСН, 30 пациентов с ИБС и сохраненной сердечной функцией), а также мышей с СН. Уровни RANKL и соотношение RANKL/OPG в плазме костного мозга были значительно повышены как у пациентов с ХСН в сравнении с контрольной группой, так и в эксперименте на мышинной модели постинфарктной СН. Регрессионный анализ показал, что степень тяжести и продолжительность СН были независимо связаны

Таблица 1

Влияние сердечно-сосудистых препаратов на риск развития ОП. Адаптировано из [42]

Лекарственный препарат	Влияние на риск развития ОП	Механизм действия
Тиазидные диуретики	уменьшение	↓ почечной экскреции Ca
Спиронолактон	уменьшение	↓ почечной экскреции Ca, ↓ выделения K, ↓ альдостерон-ассоциированной потери костной массы
Нитраты	уменьшение	стимуляция активации остеобластов оксидом азота
Аспирин	уменьшение	ингибирование остеокластогенеза и стимуляция активности остеобластов
Петлевые диуретики	увеличение	↑ почечной экскреции Ca
Тиазолидиндионы	увеличение	активация дифференцировки остеокластов

Примечание: ОП — остеопороз.

с повышенными уровнями RANKL в плазме костного мозга. Таким образом, при ХСН было отмечено стойкое повышение уровня RANKL, стимулирующего резорбцию кости, и полученные данные раскрывали прямой патофизиологический путь связи ХСН с катаболическим ремоделированием кости и повышенным риском остеопорозных переломов [36].

Farhat GN, et al. (2008) высказали предположение о вкладе в развитие и прогрессирование ОП при ХСН гипоперфузии костной ткани [37]. По аналогии с периферическим атеросклерозом при ХСН наиболее выражены нарушения микроциркуляции в конечностях, что позволяет говорить о преимущественном уменьшении МПК в проксимальном отделе бедра из-за нарушения внутрикостной микроциркуляции. Эта гипотеза подтверждается данными ряда исследований, объединенных в литературном обзоре, посвященном вопросу взаимосвязи периферического атеросклероза артерий и ОП [38].

Неблагоприятные исходы (сердечно-сосудистые события и смерть) у пациентов с ХСН и ОП отмечались значительно чаще, чем у лиц без ОП. Интересны результаты недавнего ретроспективного исследования 303 пациентов с ХСН. По результатам DXA частота ОП составила 40%. В течение периода наблюдения, в среднем составившего 290 ± 254 дня, у 92 (30,4%) пациентов развились нежелательные явления, и частота их была выше у пациентов с ОП — 51 vs 23%. В многофакторном регрессионном анализе соответствующая критериям ОП МПК в двух или более участках измерения оказалась независимым предиктором неблагоприятных событий после коррективки на возраст, пол и уровень NT-proBNP. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что низкая МПК является новым предиктором неблагоприятных событий у пациентов с ХСН и предположили, что ХСН отрицательно влияет на метаболизм костной ткани и может приводить к потере костной массы, повышая риск переломов, что ухудшает прогноз и основного заболевания [39].

Анализ литературных данных показывает, что ассоциации между ХСН и ОП изучались в двух направлениях: у пациентов с ХСН оценивали нарушения костного обмена и частоту ОП и наоборот, у пациентов с ОП исследовали частоту ХСН. Было показано, что не только ХСН сопровождается развитием ОП, но и низкая МПК с или без выраженного ОП связана с развитием СН и может предшествовать клиническому проявлению ХСН в течение многих лет. Первым исследованием, в котором установлена независимая обратная связь между прочностью костной ткани и последующим развитием СН, является проспективное популяционное исследование EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), выполненное в Великобритании, в котором наблюдалось 13666 здоровых людей в возрастном интервале от 42 до 82 лет, в среднем, в течение 9 лет. Риск СН снижался с увеличением параметра затухания ультразвуковой волны (Broadband Ultrasound Attenuation — BUA), измеренного с помощью количественного ультразвукового исследования пяточной кости. Каждое увеличение на 1 SD BUA было связано со снижением риска ХСН на 23% после коррективки на такие ФР как возраст, курение, злоупотребление алкоголем, ФА, образование и род занятий, сахарный диабет, артериальное давление, уровень холестерина [40]. Ограничениями данного исследования можно назвать следующие: 1) сведения о наличии ХСН получали из амбулаторных карт пациентов в первичном звене здравоохранения, что могло привести к набору более тяжелых случаев заболевания, а легкие формы не вошли в исследование; 2) для измерения прочности кости использовалось количественное ультразвуковое исследование вместо стандартизированной DXA. В настоящее время количественное ультразвуковое исследование рекомендовано для скрининга и оценки риска переломов, но не для диагностики ОП.

В другом популяционном проспективном исследовании, проведенном в США, оценивалась МПК как ФР ХСН с анализом гендерных и расовых различий у 4482 пожилых пациентов >65 лет.

МПК проксимального отдела бедра и в области шейки бедра измерялась с помощью DXA. Низкая МПК проксимального отдела бедра была связана с высоким риском ХСН у белых мужчин, но с низким риском у чернокожих мужчин, без каких-либо доказательств связи у женщин различной расы [41]. Несмотря на некоторые описанные ограничения, это исследование обладало заметными преимуществами, к которым относится использование показателей МПК на основе DXA, оценка конечных точек ХСН, поправка на множественные потенциальные ФР и возможность исключить субклиническую ХСН. Выводы, сделанные в данном исследовании, дополняют предыдущие работы, подтверждающие связь низкой МПК с высоким риском ХСН, в основном у белых мужчин, хотя и ставят под сомнение аналогичную ассоциацию у белых женщин. Авторы также высказывали предположение об общих звеньях в патогенезе ОП и ХСН.

Помимо общих механизмов в патогенезе ОП и ХСН известно, что ряд лекарственных препаратов в составе комплексной терапии ХСН могут влиять на МПК, причем некоторые из них снижают риск ОП, а другие повышают его (таблица 1) [42].

Такие препараты, как спиронолактон, тиазидные диуретики, донаторы оксида азота и аспирин оказывают протективный эффект в отношении ОП. В то же время регулярный прием петлевых диуретиков и антагонистов витамина К приводит к снижению костной массы и повышению риска

переломов [10, 43]. Показано, что пациенты с ХСН и выявленным ОП чаще получали петлевые диуретики и варфарин, а не прямые пероральные антикоагулянты. Причем петлевые диуретики оказывали отрицательное действие на МПК независимо от стадии и формы ХСН и других ФР [39].

Заключение

В заключение можно констатировать, что необходимы дальнейшие исследования взаимосвязи ХСН и ОП, поскольку понимание общих механизмов развития заболеваний послужит платформой для профилактических и терапевтических мероприятий, направленных на оба состояния. Тем не менее, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о необходимости уделять внимание проблеме нарушений костного обмена у пациентов с ХСН и принимать меры по снижению риска остеопорозных переломов. Скрининг на ОП с модификацией потенциальных ФР, определением и коррекцией уровня витамина D крови, соответствующим назначением лекарственных препаратов являются важными профилактическими мерами у пациентов с ХСН, длительно принимающих кардиологические препараты, которые отрицательно влияют на костный обмен.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342-56. doi:10.1002/ehhf.1858.
2. Orlova IA, Tkacheva ON, Arutyunov GP, et al. Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. *Kardiologiia.* 2018;58(12S):42-72. (In Russ.) Орлова Я.А., Ткачёва О.Н., Арутюнов Г.П. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. *Кардиология.* 2018;58(12S):42-72. doi:10.18087/cardio.2560.
3. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1211-59. doi:10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
4. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinology Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis — 2020. *Endocr Pract.* 2020;26(Suppl 1):1-46. doi:10.4158/GL-2020-0524SUPPL.
5. Russian Society of Cardiology. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russ J Cardiol.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
6. Skripnikova IA, Kolchina MA, Kosmatova OV, et al. Assessment of subclinical manifestations of atherosclerosis of coronary and peripheral arteries and bone strength parameters in women. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(5):868-75. (In Russ.) Скрипникова И.А., Колчина М.А., Косматова О.В. и др. Оценка доклинических проявлений атеросклероза коронарных и периферических артерий и параметров костной прочности у женщин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2020;16(6):868-75. doi:10.20996/1819-6446-2020-11-02.
7. Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Matchekhina LV, et al. The relationship of bone mineral density with the of the intima-media thickness in premenopausal women. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2020;23(4):13-8. (In Russ.) Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Мачехина Л.В. и др. Взаимосвязь минеральной плотности кости с параметрами доклинического атеросклероза у женщин среднего возраста. *Остеопороз и остеопатии.* 2020;23(4):13-8. doi:10.14341/osteol2698.
8. Notarnicola A, Maccagnano G, Moretti L, et al. Cardiopathy and osteoporosis: the epidemiology in a region of Italy. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017;31(1):251-5.

9. Xing W, Lv X, Gao W, et al. Bone mineral density in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2018;13:343-53. doi:10.2147/CIA.S154356.
10. Majumdar SR, Ezekowitz JA, Lix LM, et al. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population-based cohort study of 45,509 subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1179-86. doi:10.1210/jc.2011-3055.
11. Ge G, Li J, Wang Q. Heart failure and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2019;30(10):1903-9. doi:10.1007/s00198-019-05042-2.
12. Chizhov PA, Ivanova YI, Medvedeva TV, et al. Osteoporosis of the spine and chronic heart failure. *Research J*. 2016;10(52):106-9. (In Russ.) Чижов П.А., Иванова Ю.И., Медведева Т.В., и др. Остеопороз позвоночника и хроническая сердечная недостаточность. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016;10(52):106-9. doi:10.18454/IRJ.2016.52.059.
13. Larina VN, Raspopova TN. Bone metabolism and bone mineral density in chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2016;56(7):39-46. (In Russ.) Ларина В.Н., Распопова Т.Н. Минеральная плотность костной ткани и костный обмен при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2016;56(7):39-46. doi:10.18565/cardio.2016.7.39-46.
14. Larina VN, Bart BY, Karpenko DG, et al. Polymorbidity and its association with the unfavorable course of chronic heart failure in outpatients aged 60 years and older. *Kardiologiya*. 2019;59(12S):25-36. (In Russ.) Ларина В.Н., Барт Б.Я., Карпенко Д.Г. и др. Полиморбидность и ее связь с неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных в возрасте 60 лет и старше. *Кардиология*. 2019;59(12S):25-36. doi:10.18087/cardio.n431.
15. van Diepen S, Majumdar SR, Bakal JA, et al. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients. *Circulation*. 2008;118(19):1946-52. doi:10.1161/108.784009.
16. Carbone L, Buzkova P, Fink HA, et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*. 2010;31:77-84. doi:10.1093/eurheartj/ehp483.
17. Loncar G, Cvetinovic N, Lainscak M, et al. Bone in heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(2):381-93. doi:10.1002/jcsm.12516.
18. Reznik EV, Nikitin IG. Mineral and bone disorders in chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2018;58(2S):42-62. (In Russ.) Резник Е.В., Никитин И.Г. Минеральные и костные нарушения при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2018;58(2S):42-62. doi:10.18087/cardio.2429.
19. Saponaro F, Saba A, Frascarelli S, et al. Vitamin D measurement and effect on outcome in a cohort of patients with heart failure. *Endocr Connect*. 2018;7(9):957-64. doi:10.1530/EC-18-0207.
20. Yeralieva EK, Skripnikova IA, Shishkova VN, et al. Vitamin D and Chronic Heart Failure: Relationship and Intersection Points. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2021;(1):54-9. (In Russ.) Яралиева Э.К., Скрипникова И.А., Шишкова В.Н. и др. Витамин D и хроническая сердечная недостаточность: взаимосвязь и точки пересечения. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2021;(1):54-9. doi:10.24412/2076-4189-2021-12347.
21. Roffe-Vazquez DN, Huerta-Delgado AS, Castillo EC, et al. Correlation of vitamin D with inflammatory cytokines, atherosclerotic parameters, and lifestyle factors in the setting of heart failure: a 12-month follow-up study. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5811. doi:10.3390/ijms20225811.
22. Wu GY, Wu T, Xu BD, et al. Effect of parathyroid hormone on cardiac function in rats with cardiomyopathy. *Exp Ther Med*. 2018;16(4):2859-66. doi:10.3892/etm.2018.6528.
23. Voronenko IV, Syrkin AL, Rozhinskaya LY, et al. Hyperparathyroidism and cardiovascular system pathology. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2006;9(2):33-41. (In Russ.) Вороненко И.В., Сыркин А.Л., Рожинская Л.Я. и др. Гиперпаратиреоз и патология сердечно-сосудистой системы. *Остеопороз и остеопатии*. 2006;9(2):33-41. doi:10.14341/osteo2006233-41.
24. Loncar G, Bozic B, Cvetinovic N, et al. Secondary hyperparathyroidism prevalence and prognostic role in elderly males with heart failure. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(3):297-304. doi:10.1007/s40618-016-0561-2.
25. Topolyanskaya SV. Interleukin 6 in aging and age-related diseases. *The Clinician*. 2020;14(3-4):10-7. (In Russ.) Тополянская С.В. Роль интерлейкина 6 при старении и возраст-ассоциированных заболеваниях. *Клиницист* 2020;14(3-4):10-7. doi:10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633.
26. Ershova OB, Belova KY, Novikova IV, et al. The role of cytokines in the development of cardiovascular diseases and osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2011;14(3):33-5. (In Russ.) Ершова О.Б., Белова К.Ю., Новикова И.В. и др. Роль цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2011;14(3):33-5. doi:10.14341/osteo2011333-35.
27. Topolyanskaya SV. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Age-Related Pathologies. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(6):414-21. (In Russ.) Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология. *Архив внутренней медицины*. 2020;10(6):414-21. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421.
28. Skripnikova IA, Ptichkina PA, Mitrokhina TV, et al. Metabolic effects of menopause: the role of markers of fat metabolism in the development of osteoporosis. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2011;2(14):11-6. (In Russ.) Скрипникова И.А., Птичкина П.А., Митрохина Т.В. и др. Метаболические эффекты менопаузы: роль маркеров жирового обмена в развитии остеопороза. *Профилактическая медицина*. 2011;2(14):11-6.
29. Nakamura Y, Nakano M, Suzuki T, et al. Two adipocytokines, leptin and adiponectin, independently predict osteoporotic fracture risk at different bone sites in postmenopausal women. *Bone*. 2020;(137):115404. doi:10.1016/j.bone.2020.115404.
30. Poetsch MS, Strano A, Guan K. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases. *Front Endocrinol*. 2020;11:354. doi:10.3389/fendo.2020.00354.
31. Bozic B, Loncar G, Prodanovic N, et al. Relationship between high circulating adiponectin with bone mineral density and bone metabolism in elderly males with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2010;16(4):301-7. doi:10.1016/j.cardfail.2009.12.015.
32. Tsutamoto T, Tanaka T, Sakai H, et al. Total and high molecular weight adiponectin, haemodynamics, and mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2007;28:1723-30. doi:10.1093/eurheartj/ehm154.
33. Topolyanskaya SV, Osipovskaya IA, Lifanova LS, et al. Bone Mineral Density and Metabolism in Very Elderly Patients with Congestive Heart Failure. *SN Compr. Clin. Med*. 2019;(1):451-7. doi:10.1007/s42399-019-00065-6.
34. Eleftheriou F, Ahn JD, Takeda S, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature*. 2005;434(7032):514-20. doi:10.1038/nature03398.
35. Ueland T, Yndestad A, Oie E, et al. Dysregulated osteoprotegerin/RANK ligand/RANK axis in clinical and experimental heart

- failure. *Circulation*. 2005;111(9):2461-8. doi:10.1161/01.CIR.0000165119.62099.14.
36. Leistner DM, Seeger FH, Fischer A, et al. Elevated levels of the mediator of catabolic bone remodeling RANKL in the bone marrow environment link chronic heart failure with osteoporosis. *Circ Heart Fail*. 2012;5(6):769-77. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966093.
37. Farhat GN, Cauley JA. The link between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2008;5(1):19-34.
38. Gaudio A, Xourafa A, Rapisarda R, et al. Peripheral artery disease and osteoporosis: Not only age-related. *Mol Med Rep*. 2018;18(6):4787-92. doi:10.3892/mmr.2018.9512.
39. Katano S, Yano T, Tsukada T, et al. Clinical determinants and prognostic impact of osteoporosis in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2020;41(2):3418. doi:10.1093/ehjci/ehaa946.3418.
40. Pfister R, Michels G, Sharp SJ, et al. Low bone mineral density predicts incident heart failure in men and women: the EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)-Norfolk prospective study. *JACC Heart Fail*. 2014;2(4):380-9. doi:10.1016/j.jchf.2014.03.010.
41. Fohtung RB, Brown DL, Koh WJ, et al. Bone Mineral Density and Risk of Heart Failure in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;13(6(3)):e004344. doi:10.1161/JAHA.116.004344.
42. Aluoch AO, Jessee R, Habal H, et al. Heart failure as a risk factor for osteoporosis and fractures. *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10(4):258-69. doi:10.1007/s11914-012-0115-2.
43. Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, et al. Risk of Osteoporotic Fracture in Elderly Patients Taking Warfarin: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med*. 2006;166(2):241-6. doi:10.1001/archinte.166.2.241.