

Минеральная плотность кости и показатели костного обмена у мужчин с хронической сердечной недостаточностью различного генеза

Яралиева Э.К., Скрипникова И.А., Мясников Р.П., Куликова О.В., Новиков В.Е., Мягкова М.А., Выгодин В.А., Драпкина О.М.

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

Цель. Оценить минеральную плотность кости (МПК) и показатели костного обмена у мужчин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) различного генеза.

Материал и методы. В исследование включено 100 мужчин в возрасте 20-70 лет. Основную группу составили 60 мужчин с ХСН, контрольную группу — 40 мужчин без ХСН. МПК измерялась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Уровни костных маркеров СТх и P1NP (С-концевого телопептида коллагена I типа и N-концевого пропептида проколлагена I типа) в сыворотке крови определялись методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа.

Результаты. Анализ в группе с ХСН показал наличие значимой обратной корреляционной связи для показателей МПК позвоночника, шейки бедра и проксимального отдела бедра с функциональным классом ХСН, независимый характер которой был подтвержден многофакторным регрессионным анализом: МПК L1-L4 ($\beta = -0,135$, $p = 0,001$), шейка бедра ($\beta = -0,122$, $p = 0,001$), проксимальный отдел бедра ($\beta = -0,127$, $p = 0,001$). Однако средние значения МПК во всех измеренных участках скелета не различались в основной и контрольной группах. Средний уровень P1NP был значимо ниже в группе ХСН в сравнении с контрольной группой — $42,5 \pm 15,0$ vs $52,6 \pm 19,8$ нг/мл ($p = 0,007$). Маркер костной резорбции СТх независимо ассоциировался со стадией ХСН ($\beta = 0,137$, $p = 0,001$) и уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида ($\beta = 0,128$, $p = 0,001$), а также отрицательно коррелировал с фракцией выброса левого желудочка ($r = -0,36$, $p < 0,01$) и положительно — с конечно-диастолическим объемом левого желудочка ($r = 0,34$, $p < 0,01$).

Заключение. У мужчин с ХСН МПК обратно связана с функциональным классом ХСН, который выступает как независимый фактор снижения костной массы. Различий в частоте низкой костной массы у мужчин с ХСН и в контрольной группе выявлено не было. Отмечено значимое снижение маркера костеобразования у больных ХСН по сравнению с контрольной группой и ассоциация маркера костной резорбции с показателями тяжести ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, минеральная плотность кости, остеопения, остеопороз, маркеры костного обмена.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 08/08-2023

Рецензия получена 16/08-2023

Принята к публикации 24/08-2023



Для цитирования: Яралиева Э.К., Скрипникова И.А., Мясников Р.П., Куликова О.В., Новиков В.Е., Мягкова М.А., Выгодин В.А., Драпкина О.М. Минеральная плотность кости и показатели костного обмена у мужчин с хронической сердечной недостаточностью различного генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3694. doi:10.15829/1728-8800-2023-3694. EDN FXUPOZ

Bone mineral density and parameters of bone metabolism in men with heart failure of various origins

Yaraliev E. K., Skripnikova I. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Novikov V. E., Myagkova M. A., Vygodin V. A., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To evaluate bone mineral density (BMD) and parameters of bone metabolism in men with heart failure (HF) of various origins.

Material and methods. The study included 100 men aged 20-70 years. The main group consisted of 60 men with HF, while the control group — 40 men without HF. BMD was measured using dual energy X-ray absorptiometry. The levels of C-terminal telopeptide type I collagen (CTx) and N-terminal propeptide type 1 procollagen (P1NP) were determined in blood serum by electrochemiluminescence immunoassay.

Results. Analysis in the group with HF showed a significant inverse correlation for the BMD of the spine, femoral neck and proximal femur with HF class, the independent nature of which was confirmed by multivariate regression analysis: BMD L1-L4 ($\beta = -0,135$, $p = 0,001$), femoral neck ($\beta = -0,122$, $p = 0,001$), proximal femur ($\beta = -0,127$, $p = 0,001$). However, the average values of BMD in all measured areas did not differ in the main and control groups. The mean P1NP level was significantly lower in the HF group compared to the control group — $42,5 \pm 15,0$ vs $52,6 \pm 19,8$ ng/ml

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: elvira.yaralievayandex.ru

[Яралиева Э.К.* — м.н.с. отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ORCID: 0000-0003-0700-9967, Скрипникова И.А. — д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ORCID: 0000-0002-1763-0725, Мясников Р.П. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Куликова О.В. — к.м.н., н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Новиков В.Е. — к.м.н., н.с. отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ORCID: 0000-0003-0364-0831, Мягкова М.А. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ORCID: 0000-0003-0897-3811, Выгодин В.А. — с.н.с. лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0003-0615-4548, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

($p=0,007$). The bone resorption marker CTx was independently associated with HF stage ($\beta=0,137$, $p=0,001$) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide level ($\beta=0,128$, $p=0,001$), and also negatively correlated with the left ventricular ejection fraction ($r=-0,36$, $p<0,01$) and positively — with left ventricular end-diastolic volume ($r=0,34$, $p<0,01$).

Conclusion. In men with HF, BMD is inversely related to HF class, which acts as an independent factor in reducing bone mass. There were no differences in the frequency of low bone mass in men with HF and in the control group. A significant decrease in bone formation marker in patients with HF compared with the control group and an association of bone resorption marker with HF severity were noted.

Keywords: heart failure, bone mineral density, osteopenia, osteoporosis, markers of bone metabolism.

Relationships and Activities: none.

Yaraliev E. K.* ORCID: 0000-0003-0700-9967, Skripnikova I. A. ORCID: 0000-0002-1763-0725, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364,

Kulikova O. V. ORCID: 0000-0002-3138-054X, Novikov V. E. ORCID: 0000-0003-0364-0831, Myagkova M. A. ORCID: 0000-0003-0897-3811, Vygodin V. A. ORCID: 0000-0003-0615-4548, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
elvira.yaraliev@yandex.ru

Received: 08/08-2023

Revision Received: 16/08-2023

Accepted: 24/08-2023

For citation: Yaraliev E. K., Skripnikova I. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Novikov V. E., Myagkova M. A., Vygodin V. A., Drapkina O. M. Bone mineral density and parameters of bone metabolism in men with heart failure of various origins. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3694. doi:10.15829/1728-8800-2023-3694. EDN FXUPOZ

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МПК — минеральная плотность кости, ОП — остеопороз, ОЩФ — общая щелочная фосфатаза, ПОБ — проксимальный отдел бедра, ПТГ — паратгормон, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СТх — С-концевой телопептид коллагена I типа, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФР — фактор(-ы) риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШБ — шейка бедра, ШОКС — шкала оценки клинического состояния в модификации В. Ю. Мареева (2000), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца), SD — стандартное отклонение, P1NP — N-концевой пропептид проколлагена I типа.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В небольшом числе имеющихся исследований отмечается снижение показателей минеральной плотности кости (МПК) и увеличение частоты остеопороза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Это объясняется авторами общими факторами риска остеопорозных переломов и ХСН, а также возможными общими звеньями патогенеза.

Что добавляют результаты исследования?

- В данном исследовании проводился тщательный отбор респондентов с целью минимизации общих факторов риска для ХСН и остеопороза, которые заведомо приводят к снижению костной массы и увеличению риска переломов. Однако, несмотря на это, выявлена значимая обратная взаимосвязь показателей МПК с функциональным классом ХСН, что согласуется с результатами предыдущих исследований о возможном отрицательном влиянии основного заболевания на МПК.

Key messages

What is already known about the subject?

- In a small number of available studies, there is a decrease in bone mineral density (BMD) and an increase in osteoporosis incidence in patients with heart failure (HF). This is explained by the authors common risk factors for osteoporotic fractures and HF, as well as possible common links in pathogenesis.

What might this study add?

- This study was carefully selected to minimize the common risk factors for HF and osteoporosis that are known to lead to decreased bone mass and increased risk of fracture. However, despite this, a significant inverse relationship was found between BMD parameters and HF class, which is consistent with previous studies on the possible negative impact of the underlying disease on BMD.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является частым, неблагоприятным исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), причем тяжесть прогноза при ХСН сопоставима с онкологическими заболеваниями [1]. Распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации составляет 8,2%, доля пациентов с ХСН III-IV функционального класса (ФК) — 3,1% [2].

Общая смертность пациентов любого ФК ХСН за 9-летний период наблюдения составляет 6,0%, что выше популяционной в 10,1 раза (отношение шансов = 10,1, $p<0,0001$) [2].

С целью улучшения прогноза пациентов с ХСН, поддержания физической активности и качества жизни, все большее внимание уделяется сопутствующим заболеваниям. ХСН сопровождается широким спектром метаболических нарушений

в опорно-двигательном аппарате, жировом обмене, мышечной ткани, которые могут привести к потере веса вплоть до сердечной кахексии [3]. В ряде исследований была показана связь ХСН с низкой костной массой, которая является суррогатным маркером остеопороза (ОП) [4, 5].

ОП широко распространен в Российской Федерации, и особую значимость имеет осложнение в виде перелома проксимального отдела бедра (ПОБ), характеризующегося высокой летальностью [6]. В крупном исследовании [7] пожилых мужчин и женщин с ХСН после перенесенного остеопоротического перелома бедра смертность увеличивалась в ~2 раза по сравнению с лицами с ХСН без перелома. В другом крупном популяционном когортном исследовании [8] за 5-летний период наблюдения у больных ХСН было отмечено на 30% больше переломов, чем у пациентов без ХСН.

Современные данные свидетельствуют об общих факторах риска (ФР) у ХСН и ОП. Среди них выделяют возраст, постменопаузу, курение, низкую физическую активность, ограничение пребывания на солнце, почечную дисфункцию, сахарный диабет (СД). Предполагают, что патофизиология ХСН и остеопоротических переломов может также иметь некоторые общие механизмы. Экспериментальные исследования показывают, что гиперальдостеронизм, являющийся ключевым компонентом патогенеза ХСН, также может быть причиной потери костной массы у данных пациентов [9]. Другим потенциальным общим патофизиологическим механизмом развития ХСН и ОП является действие матриксных белков, таких как коллаген 1-го типа, протеогликан, остеопонтин и остеонектин, которые содержатся в компонентах костного и сосудистого матрикса [10]. Матриксные белки играют важную роль как в формировании костной ткани, так и в развитии атеросклероза. Повышенная продукция цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α) также может лежать в основе патогенеза как сердечной недостаточности, так и ОП [11]. Свой вклад в изменение процессов ремоделирования костной ткани и потерю костной массы при ХСН также вносят, по всей вероятности, окислительный стресс, гипоперфузия костной ткани и дефицит питания при кахексии [12].

Вышесказанное позволяет рассматривать пациентов с ХСН как группу высокого риска по снижению костной массы и развитию остеопоротических переломов. Понимание причинно-следственной связи ХСН и ОП, а также вклад общих ФР является предметом научных дискуссий и может послужить платформой для профилактических и терапевтических мероприятий, направленных на оба состояния.

Цель — оценить минеральную плотность кости (МПК) и показатели костного обмена у мужчин с ХСН различного генеза.

Материал и методы

Настоящее исследование проведено на базе ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. В одномоментное исследование включено 100 мужчин в возрасте 20–70 лет, подписавших информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Основную группу составили 60 пациентов с ХСН I–III ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New-York Heart Association) и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 50\%$, диагностированной не менее чем за 1 год перед включением в исследование. Критериями включения в основную группу явились мужской пол, стабильное течение заболевания, отсутствие госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в течение последних 6 мес., отсутствие изменений в составе групп препаратов для лечения ХСН в течение 6 мес. до включения в исследование, в случае приема петлевых диуретиков — прием препарата на протяжении >6 мес. В контрольную группу вошли 40 мужчин без ХСН, среди них 20 человек с гипертонической болезнью 1–2 стадии и 20 здоровых лиц. Критерии невключения для всех групп: наличие хронических заболеваний, влияющих на костный обмен — аутоиммунные и онкологические заболевания, миеломная болезнь и другие гематологические заболевания, тяжелая печеночная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <35 мл/мин), гиперфункция щитовидной железы, синдром Кушинга, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, СД 1 и 2 типа, ревматоидный артрит и заболевания соединительной ткани; сопутствующая или в прошлом терапия бисфосфонатами, кальцитонином, эстрогенами, глюкокортикостероидами, цитостатиками, препаратами витамина D или кальция, варфарином; инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес. перед исследованием, ревматические пороки сердца, инфекционный эндокардит; алкогольная, токсическая, дисгормональная кардиомиопатии; участие пациента в исследованиях лекарственных препаратов. Проводился опрос пациентов, включающий информацию о ФР ССЗ и ОП, сопутствующих заболеваниях и принимаемых препаратах, регистрировались антропометрические показатели (рост, вес), артериальное давление и частота сердечных сокращений. Всем мужчинам выполнялся тест шестиминутной ходьбы, для оценки клинического состояния у пациентов с ХСН использовали шкалу (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева, 2000.

В сыворотке крови определялись следующие биохимические показатели: кальций общий, фосфор неорганический, общая щелочная фосфатаза (ОЩФ), витамин D, паратгормон (ПТГ), альдостерон. Для подтверждения диагноза ХСН измерялся уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Маркер костной резорбции C-концевой телопептид коллагена 1 типа (CTX) и маркер костеобразования N-концевой пропептид проколлагена 1 типа (P1NP) исследовали с помощью электрохемилюминесцентного метода.

МПК позвоночника (L1–L4), шейка бедра (ШБ) и ПОБ измеряли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Hologic (Delphi W, США). Показатели МПК оценивались как в абсолютных значениях (г/см^2), так и в величинах стандартного отклонения (SD). Согласно критериям Всемирной ор-

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика групп пациентов

Показатели	ХСН (n=60) M±SD Me [Q25; Q75]	Контрольная группа (n=40) M±SD Me [Q25; Q75]	p
Возраст (лет)	55,3±10,4 57 [50; 64]	52,9±12,2 56 [46; 63]	0,295
ИМТ (кг/м ²)	28,6±3,9 28,4 [25; 32]	28,5±4,7 27,4 [26; 31]	0,929
Окружность талии (см)	103,8±10,5 102 [96; 112]	100±12,9 99,5 [90; 108]	0,11
САД (мм рт.ст.)	117,5±19 115 [130; 105]	132±15,9 128 [140; 121]	0,0002
ДАД (мм рт.ст.)	78,3±12,5 79 [90; 70]	85,5±10 85 [90; 80]	0,003
ЧСС (уд./мин)	70,3±12,6 70 [76; 61]	72,8±11,5 72 [75; 65]	0,311
Наличие избыточной массы тела, %	77	77,5	0,923
Наличие ожирения любой из трех степеней, %	35	35	1,0
Курение, %	10	30	0,013
АГ, %	73	50	0,035
ФВ ЛЖ	39 [31; 46]	нет данных	
NT-proBNP, нг/мл	359 [202; 1668]	нет данных	
Лекарственная терапия			
Петлевые диуретики, %	58	0	
Тиазидные диуретики, %	3	0	
АМКР, %	68	0	
иАПФ, %	33	27,5	0,536
БРА, %	30	13,5	0,165
АРНИ, %	30	0	
ББ, %	90	10	<0,001
Антагонисты кальция, %	10	10	1,0
Статины, %	65	12,5	<0,001
Антиаритмические препараты, %	22	0	
ПОАК, %	52	0	
Антиагреганты, %	45	0	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, ББ — β-блокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, САД — систолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

ганизации здравоохранения диагноз низкой костной массы устанавливался для мужчин <50 лет на основании Z-критерия при значении -2SD и ниже, для мужчин ≥50 лет по T-критерию (остеопения от -1 до -2,5SD, ОП от -2,5SD и ниже).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA). Для непрерывных величин представлено среднее значение (M) и SD, а также медиана (Me) и интерквартильный размах [Q25; Q75]. При анализе межгрупповых различий для показателей, измеренных по интервальным шкалам, вычисляли значения параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия точной вероятности Фишера. Также был использован набор непараметрических критериев, содержащий тесты ANOVA-1-WAY и тесты Вилкоксона, Краскела-Уоллеса, Ван-дер-Вардена и Сэвиджа. При корреляционном анализе рассматривали линейные корреляции по Пирсону и ранговые корреляции по Спирмену. Значимость различий между распределениями ранговых показателей в таблицах сопряженности оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки отношения шансов клинико-инструментальных и лабораторных показателей в изменении костной массы было использовано многомерное моделирование с расчетом пошаговых регрессий. Достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов в целом по группам представлена в таблице 1. Медиана возраста в основной группе составила 57 [50; 64] лет, в группе сравнения — 56 [46; 63] лет. Группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), частоте избыточной массы тела и ожирения и различались по частоте курения и артериальной гипертензии (АГ). В группе ХСН пациенты чаще принимали ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, β-блокаторы (ББ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины, петлевые диуретики, прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), антиаритмические препараты, антиагреганты в сравнении с контрольной группой.

Среди причин ХСН наиболее часто выступала сочетанная сердечно-сосудистая патология: сочетание АГ с ишемической болезнью сердца (ИБС) у 57%, АГ с фибрилляцией предсердий у 15%. Среди пациентов с ИБС инфаркт миокарда перенесли 50%. Различные варианты кардиомиопатий встречались у 28% пациентов. При этом большинство пациентов имели атеросклеротический генез ХСН (65%), остальные 35% по данным доплеровского ультразвукового исследования и ангиографии не имели атеросклеротического поражения сосудов. Низкую ФВ ЛЖ (<40%) имели 48% пациентов, промежуточную ФВ ЛЖ (40–50%) — 52% мужчин.

Согласно классификации В. Х. Василенко Н. Д. Стражеско более половины пациентов с ХСН имели 2А стадию заболевания (57%), 20% — 1 стадию, 23% — 2Б стадию. Согласно классификации по NYHA и ШОКС подавляющее число пациентов отнесены к I–II ФК ХСН (рисунок 1).

У мужчин с ХСН отмечалось снижение МПК в зависимости от повышения ФК во всех измеря-

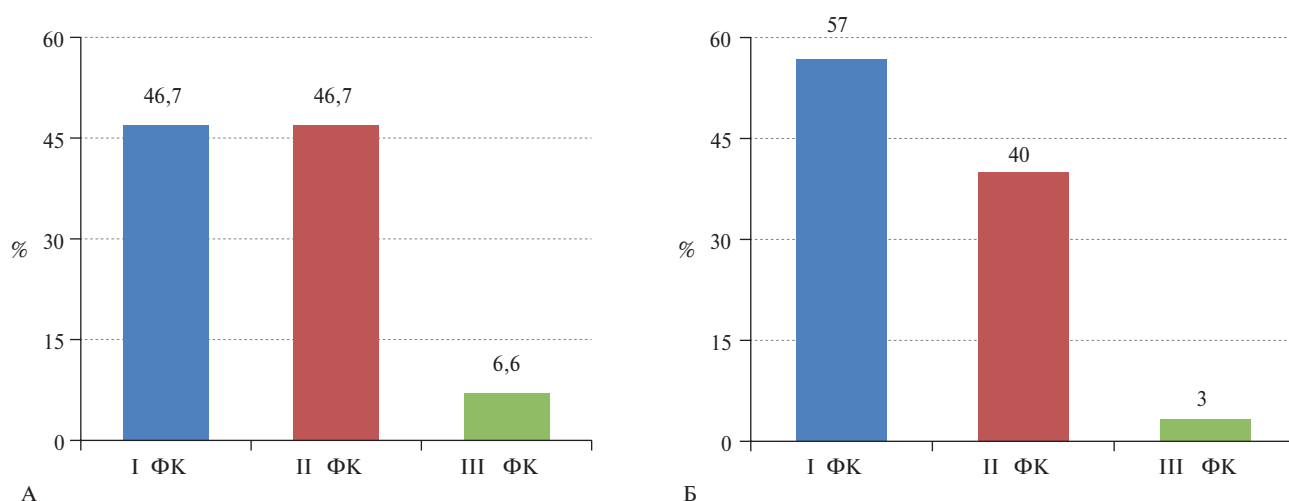


Рис. 1 Распределение пациентов с ХСН в зависимости от ФК: А — по классификации NYHA, Б — по ШОКС.

Примечание: ФК — функциональный класс.

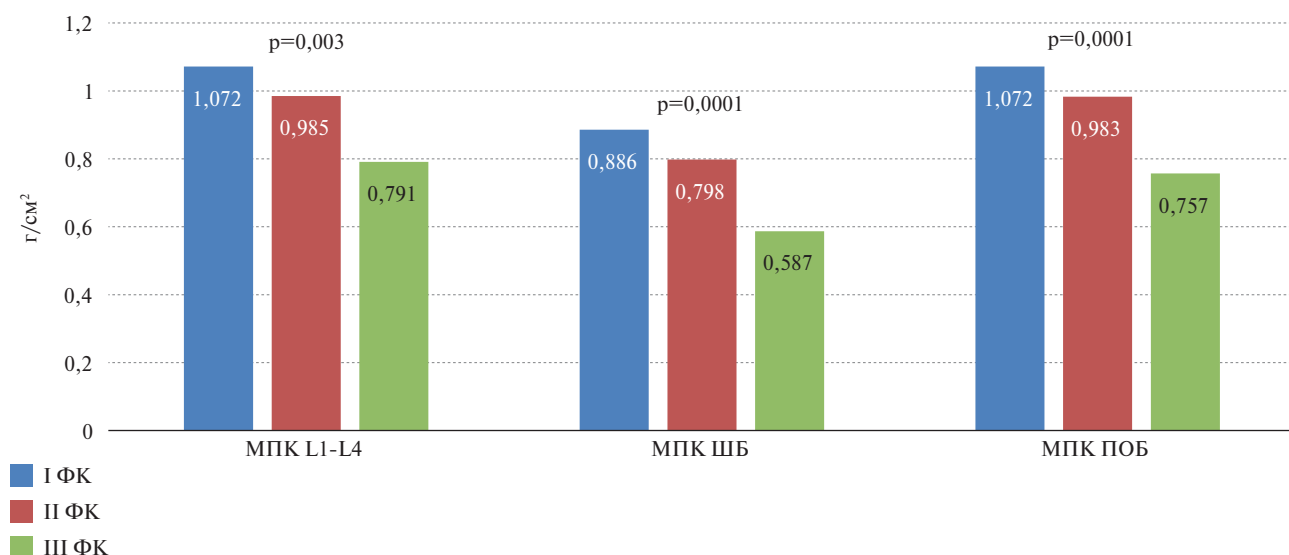


Рис. 2 МПК у мужчин с ХСН в зависимости от ФК ХСН по NYHA.

Примечание: p — статистическая значимость между ФК ХСН. МПК — минеральная плотность кости, ПОБ — проксимальный отдел бедра, ФК — функциональный класс, ШБ — шейка бедра.

емых участках скелета (рисунок 2). Выявлена значимая отрицательная корреляционная связь между ФК ХСН по NYHA и показателями МПК L1-L4 ($r=-0,41$, $p<0,01$), МПК ШБ ($r=-0,53$, $p<0,001$), ПОБ ($r=-0,52$, $p<0,001$). Аналогичная взаимосвязь определена между ФК ХСН по ШОКС и показателями МПК L1-L4 ($r=-0,45$, $p<0,001$), ШБ ($r=-0,51$, $p<0,001$), ПОБ ($r=-0,50$, $p<0,001$). В многомерном регрессионном анализе подтвержден независимый характер взаимосвязи ФК ХСН с МПК L1-L4 ($\beta=-0,135$, $p=0,0003$), ШБ ($\beta=-0,122$, $p=0,0001$), ПОБ ($\beta=-0,127$, $p=0,0001$) с учетом возраста, ИМТ, NT-proBNP, теста шестиминутной ходьбы.

При оценке МПК позвоночника, ШБ и ПОБ не было обнаружено достоверных различий в средних показателях между основной и контрольной группами (таблица 2). Согласно приведенным ра-

нее критериям низкая МПК у мужчин <50 лет обнаружена у 23% лиц с ХСН и 18% контрольной группы ($p=0,328$), у мужчин ≥ 50 лет остеопения выявлена у 35% пациентов основной группы и 34% контрольной группы ($p=0,314$), ОП — у 17% и 10% ($p=0,321$), соответственно.

Дефицит витамина D выявлен у 62% больных с ХСН и 52% группы контроля ($p=0,36$), недостаточность витамина D — у 23 и 35% ($p=0,32$), соответственно. По уровню сывороточного витамина D достоверных различий между группами не выявлено. Медианы показателей фосфора неорганического, ОЩФ, ПТГ и альдостерона были значимо выше в группе ХСН, но не выходили за рамки референсных значений. Концентрация маркера костеобразования P1NP в сыворотке крови была значимо ниже в основной группе в сравнении с группой

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей МПК

Показатели	ХСН (n=60) M±SD	Контроль (n=40) M±SD	p
МПК (L1-L4), г/см ²	1,013±0,17	1,026±0,15	0,7
T-критерий (L1-L4), SD	-0,707±1,62	-0,855±1,27	0,677
Z-критерий (L1-L4), SD	-0,429±1,3	0,282±1,46	0,212
МПК ШБ, г/см ²	0,825±0,14	0,838±0,13	0,644
T-критерий для ШБ, SD	-0,939±0,95	-0,848±0,87	0,679
Z-критерий для ШБ, SD	0,207±1,07	0,291±1,45	0,869
МПК в ПОБ, г/см ²	1,009±0,15	1,021±0,14	0,698
T-критерий для ПОБ, SD	-0,02±0,96	-0,145±0,81	0,798
Z-критерий для ПОБ, SD	0,25±0,9	0,418±1,41	0,72

Примечание: МПК — минеральная плотность кости, ПОБ — проксимальный отдел бедра, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШБ — шейка бедра, SD — стандартное отклонение.

Таблица 3

Характеристика лабораторных показателей

Показатель	ХСН (n=60) M±SD Me [Q25; Q75]	Контрольная группа (n=40) M±SD Me [Q25; Q75]	p
ОЩФ, ммоль/л	83,2±35,0 82,5 [62; 92]	68,6±17,1 65 [56; 81]	0,007
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,12±0,17 1,09 [1; 1,25]	1,05±0,13 1,01 [1; 1,25]	0,028
Общий кальций, ммоль/л	2,36±0,14 2,37 [2,26; 2,44]	2,32±0,13 2,32 [2,23; 2,42]	0,224
Витамин D, нг/мл	19,0±9,5 17 [11; 25]	21,3±10,4 20 [14; 25]	0,255
ПТГ, пг/мл	90,1±56,5 74 [59; 101]	70,7±26,5 60 [48; 75]	0,024
PINP, нг/мл	42,5±15,0 37 [32; 54]	52,6±19,8 51 [38; 66]	0,007
СТх, нг/мл	0,43±0,22 0,38 [0,25; 0,52]	0,39±0,15 0,36 [0,28; 0,49]	0,378
Альдостерон	212,3±182,4 162 [116; 238]	156,2±84,7 141 [97; 217]	0,041

Примечание: ОЩФ — общая щелочная фосфатаза, ПТГ — паратгормон, СТх — С-концевой телопептид коллагена I типа, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, PINP — N-концевой пропептид проколлагена I типа.

контроля. По среднему уровню маркера костной резорбции СТх достоверные различия между группами отсутствовали, однако значения СТх выше референсных отмечены у 7% больных ХСН и не встречались среди пациентов контрольной группы ($p<0,05$) (таблица 3).

При анализе взаимосвязи маркеров костного обмена с показателями тяжести ХСН выявлены статистически значимые положительные корреляции между маркером резорбции костной ткани СТх и стадией ХСН ($r=0,28$, $p<0,05$), NT-proBNP ($r=0,41$, $p<0,01$), а также с эхокардиографическими показателями: отрицательная корреляционная связь с ФВ ЛЖ ($r=-0,36$, $p<0,01$) и положитель-

ная связь с конечно-диастолическим объемом ЛЖ ($r=0,34$, $p<0,01$). Корреляции между ФК ХСН и СТх не определялись. В регрессионном анализе была подтверждена связь СТх со стадией ХСН ($\beta=0,137$, $p=0,001$) и NT-proBNP ($\beta=0,128$, $p=0,001$) с учетом в качестве конфаундеров ПТГ, ОЩФ и альдостерона. Также выявлена положительная корреляционная связь ПТГ с уровнем NT-proBNP ($r=0,416$, $p<0,001$).

Обсуждение

Настоящая работа посвящена изучению состояния костной ткани у мужчин с ХСН различной этиологии. Исследования по изучению МПК у пациентов с ХСН немногочисленны, в большинстве случаев выполнены у пожилых женщин, а результаты носят противоречивый характер. Тем не менее, в метаанализе [4], включавшем 6 клинических проспективных и наблюдательных исследований типа "случай-контроль" (552 пациента с ХСН и 243 пациента без ХСН), было показано, что у пациентов с ХСН МПК была значительно ниже по сравнению со здоровым контролем, причем степень снижения МПК коррелировала с тяжестью заболевания. Принимая во внимание тот факт, что ~30% переломов бедра приходится на мужчин, а уровень госпитальной смертности и смертности в течение первого года после перенесенного перелома бедра у мужчин выше, чем у женщин [13], представляет интерес проанализировать изменение МПК у мужчин с ХСН. В настоящем исследовании были выявлены ассоциации между наличием и тяжестью ХСН и снижением костной массы несмотря на то, что мужчины отличались относительно молодым возрастом (медиана возраста 57 лет), тогда как в ряде работ отечественных и зарубежных авторов средний возраст пациентов значимо превышал данное значение. В то же время, в большинстве опубликованных работ в группу пациентов с ХСН были включены лица женского пола, в т.ч. и в постменопаузе. Как известно, распространенность ОП у женщин выше, чем у мужчин, потеря костной массы начинается раньше, уже в первые 5 лет после менопаузы, а в поздней постменопаузе быстро нарастает риск ССЗ, обусловленных атеросклерозом, и остеопорозных переломов [14]. В работах отечественных авторов [15, 16] большинство пациентов с ХСН представлено женщинами, а средний возраст пациентов составил 86,9±4,6 и 73,2±6,9 лет, соответственно.

Для минимизации влияния на костную массу исключались заболевания и состояния, приводящие к потере МПК, в частности СД 1 и 2 типа был отнесен к критериям невключения, в связи с известным ухудшением качества кости и увеличения риска переломов [17]. Однако в предыдущих исследованиях [8, 16] среди сопутствующих заболе-

ваний у пациентов с ХСН присутствовал СД, который в настоящее время рассматривается в качестве этиологического фактора как ХСН, так и ОП.

В отечественных работах причиной развития ХСН являлась ИБС в сочетании с АГ, что предусматривает атеросклеротический генез ХСН. В то время как в настоящее исследование были включены пациенты с ХСН как атеросклеротического, так и неатеросклеротического генеза. Связь между атеросклерозом и ОП подтверждена в эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследованиях [18–20].

Следует отметить, что в настоящей работе пациенты с ХСН были представлены в большинстве случаев 2А стадией заболевания, I–II ФК по NYHA, т.е. с относительно легким течением заболевания. Полученные данные в группе ХСН о снижении костной массы при нарастании ФК ХСН подтверждаются данными других проведенных исследований [4, 21] и предполагают зависимость степени изменений МПК от тяжести ХСН.

Низкие значения маркера костного метаболизма P1NP у пациентов с ХСН в отличие от контрольной группы наводят на мысль о преимущественном подавлении костеобразования в процессе ремоделирования костной ткани, о чем упоминали и другие авторы [15]. Увеличение уровня СТх при нарастании тяжести (стадии ХСН) и концентрации NT-proBNP свидетельствует о повышении костной резорбции и ускоренной потере костной массы на фоне прогрессирования сердечной недостаточности [15, 22]. Возможно, что костные маркеры, особенно СТх, которые отражают более ранние изменения в метаболизме костной ткани, чем МПК, в дальнейшем могут быть использованы для прогнозирования потери костной массы у пациентов с ХСН.

Выявленное в данном исследовании повышение концентрации ПТГ у больных ХСН по сравнению с контрольной группой, согласуется с результатами других исследований [12, 16]. Причинами вторичного гиперпаратиреоза при ХСН выступают нарушение функции почек, повышенный уровень

альдостерона, усиленная секреция кальция с мочой при длительном приеме петлевых диуретиков, нарушение всасывания кальция, а также синтеза витамина D [23]. У больных ХСН вторичный гиперпаратиреоз тесно коррелирует со снижением МПК, а также с тяжестью заболевания [24]. В подтверждение этому мы наблюдали отрицательную корреляционную связь между уровнем ПТГ и показателем МПК ШБ ($r=-0,266$, $p<0,05$) и положительную корреляционную связь с уровнем NT-proBNP ($r=0,416$, $p<0,001$).

Ограничения исследования. В исследовании продемонстрированы результаты промежуточного анализа и не рассмотрены ассоциации МПК с лекарственными препаратами, такими как антигипертензивные, антиаритмические петлевые диуретики, которые могут оказывать влияние на МПК внутри группы ХСН.

Одномоментный дизайн исследования и относительно небольшое число пациентов не позволяют определить причинно-следственные связи между МПК, маркерами костного обмена и клинико-инструментальными параметрами ХСН, поэтому необходимы проспективные исследования.

Заключение

Снижение МПК выявлено у >50% мужчин с ХСН, при этом костная масса негативно ассоциируется с ФК ХСН. У мужчин с ХСН различного генеза не было обнаружено различий в показателях МПК в сравнении с контрольной группой. Изменение маркеров костного метаболизма свидетельствует о подавлении костеобразования в целом у мужчин с ХСН и ассоциации костной резорбции с тяжестью заболевания. Для доказательства устойчивости связи ХСН с нарушением минерализации и метаболизма костной ткани требуется дальнейшее наблюдение за пациентами.

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

Литература/References

1. Cavanagh CE, Rosman L, Spatz ES, et al. Dying to know: prognosis communication in heart failure. ESC Heart Fail. 2020;7(6):3452–63. doi:10.1002/ehf2.12941.
2. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologiya. 2021;61(4):4–14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4–14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
3. von Haehling S, Arzt M, Doehner W, et al. Improving exercise capacity and quality of life using non-invasive heart failure treatments: evidence from clinical trials. Eur J Heart Fail. 2021;23(1):92–113. doi:10.1002/ehf2.1838.
4. 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.
5. 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.
6. Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KYu, et al. Osteoporosis in Russian Federation: epidemiology, socio-medical and economical aspects (review). Traumatology and Orthopedics of Russia. 2018;24:155–68. (In Russ.) Лесняк О. М., Баранова И. А., Белова К. Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты

- проблемы (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2018;24(1):155-68. doi:10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
7. Carbone L, Buzková P, Fink HA, et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. Eur Heart J. 2010;31(1):77-84. doi:10.1093/eurheartj/ehp483.
8. 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.
9. Mo C, Ke J, Zhao D, Zhang B. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in bone metabolism. J Bone Miner Metab. 2020;38:772-9. doi:10.1007/s00774-020-01132-y.
10. Baldini V, Mastropasqua M, Francucci CM, D'Erasmo E. Cardiovascular disease and osteoporosis. J Endocrinol Invest. 2005;28(10):69-72.
11. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau RM, et al. Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the Health Aging and Body Composition Study. J Bone Miner Res. 2007;22(7):1088-95. doi:10.1359/jbmr.070409.
12. Loncar G, Cvetinovic N, Lainscak M, et al. Bone in heart failure. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020;11:381-93. doi:10.1002/jcsm.12516.
13. Vilaca T, Eastell R, Schini M. Osteoporosis in men. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(4):273-83. doi:10.1016/s2213-8587(22)00012-2.
14. Skripnikova IA. Relationship of atherosclerosis-induced cardiovascular diseases and osteoporosis in postmenopausal women. Modern Rheumatology Journal. 2008;2(1):41-7. (In Russ.) Скрипникова И.А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, и остеопороза у женщин в постменопаузе. Современная ревматология. 2008;2(1):41-7. doi:10.14412/1996-7012-2008-456.
15. Topolyanskaya SV, Osipovskaya IO, Lifanova LS, et al. Mineral density and metabolism of bone tissue in patients with chronic heart failure insufficiency of senior age. The Russian Archives of Internal Medicine. 2017;7(3):205-11. (In Russ.) Тополянская С.В., Осиповская И.А., Лифанова Л.С. и др. Минеральная плотность и метаболизм костной ткани у больных хронической сердечной недостаточностью старческого возраста. Архивъ внутренней медицины. 2017;7(3):205-11. doi:10.20514/2226-6704-2017-7-3-205-211.
16. Larina VN, Raspopova TN. Bone metabolism and mineral density in chronic heart failure. Kardiologiya. 2016;56:7. (In Russ.) Ларина В.Н., Распопова Т.Н. Минеральная плотность костной ткани и костный обмен при хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2016;56:7. doi:10.18565/cardio.2016.7.13-24.
17. Nurullina GM, Akhmadullina GI. Features of bone metabolism in diabetes mellitus. Osteoporosis and Bone Diseases. 2017;20(3):82-9. (In Russ.) Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И. Особенности костного метаболизма при сахарном диабете. Остеопороз и остеопатии. 2017;20(3):82-9. doi:10.14341/osteo2017382-89.
18. Zhang P, Yang L, Xu Q, et al. Associations between bone mineral density and coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Chronic Dis. 2022;13:20406223221086998. doi:10.1177/20406223221086998.
19. Skripnikova IA, Kolchina MA, Meshkov AN, et al. Arterial calcification, atherosclerosis and osteoporosis: only clinical associations or a genetic platform? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(7):3034. (In Russ.) Скрипникова И.А., Колчина М.А., Мешков А.Н. и др. Артериальная кальцификация, атеросклероз и остеопороз: только клинические ассоциации или генетическая платформа? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):3034. doi:10.15829/1728-8800-2021-3034.
20. Hjortnaes J, Butcher J, Figueiredo JL, et al. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodeling: a role for inflammation. Eur Heart J. 2010;31(16):1975-84. doi:10.1093/eurheartj/ehq237.
21. Fang Y, Wang L, Xing W, et al. Bone mineral density in older patients with chronic heart failure is related to NYHA classification: a retrospective study. Eur Geriatr Med. 2018;9(2):183-9. doi:10.1007/s41999-018-0027-5.
22. Zotos P, Kaldara E, Kapelios C, et al. Bone metabolism in chronic heart failure. J Osteopor Phys Act. 2014;2:121.
23. 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.
24. Terrovitis J, Zotos P, Kaldara E, et al. Bone mass loss in chronic heart failure is associated with secondary hyperparathyroidism and has prognostic significance. Eur J Heart Fail. 2012;14(3):326-32. doi:10.1093/eurjhf/hfs002.