

ХЕСТАНОВА МАДИНА СЕРГЕЕВНА

**СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ,
ОСЛОЖНЕННЫМИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Владикавказ – 2014

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Тотров Игорь Николаевич**

Официальные оппоненты:

Елисеева Людмила Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, заведующая кафедрой

Бабаева Аида Руфатовна - доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, заведующая кафедрой

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 18 декабря 2014 г. в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 208.095.01 на базе государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40) и на сайте www.sogma.ru

Автореферат разослан 14 ноября 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

И.Г. Джигоев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Остеопороз (ОП) - это хроническое мультифакторное системное прогрессирующее заболевание скелета или клинический синдром при других заболеваниях, характеризующийся снижением минеральной плотности и изменением качества костной ткани из-за нарушения микроархитектоники, приводящими к снижению прочности кости и высокому риску переломов (Корж Н.А., Дедух Н.В., 2010; Дыдыкина И.С., Алексеева Л.И., 2011; Dennison E.M. Harvey N.C., Cooper C., 2013).

Осложнением ОП являются переломы периферических костей и позвонков, которые существенно влияют на уровень общей заболеваемости, инвалидности, смертности и представляют серьезную проблему общественного здравоохранения (Свешников А.А., Астапенков Д.С., 2010; Торопцова Н.В., 2010; Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В., 2011; Dhanwal D.K., 2011).

Грозную эпидемию 21 века представляют собой сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), которые на протяжении многих лет являются лидирующей причиной смертности во всем мире (Оганов Р.Г., 2013; Felix-Redondo F.J., Grau M., Fernandez-Berges D., 2013). Исходом многих ССЗ является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), распространенность которой неуклонно возрастает с каждым годом (Komajda M., 2012; Konstantinou D.M., Chatzizisis Y.S., Giannoglou G.D., 2013; Yancy C.W., 2013).

На протяжении многих лет ОП и ССЗ рассматривались как патология пожилого возраста. В настоящее время все больше доказательств свидетельствует о существовании корреляции между ССЗ и остеопоротическими переломами, независимо от возраста (Stojanovic O.I., 2011).

Вторичный ОП может развиваться в любом возрасте, как у женщин, так и мужчин, и является осложнением многих заболеваний (Тотров И.Н., 2011).

Литературные сведения о состоянии костной ткани у больных с сердечно-сосудистой патологией весьма противоречивы и неоднозначны. До сих пор вопросы о механизмах ремоделирования костной ткани, необходимости своевременной оценки состояния минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и проведения

антиостеопоротической профилактики больным ССЗ, осложненными ХСН остаются открытыми. Все вышеизложенное определило актуальность темы диссертационного исследования.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния костной ткани у больных с ХСН на фоне гипертонической болезни (ГБ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) для понимания аспектов развития изменения плотности кости, определения клинико-патогенетической значимости выявленных нарушений и разработки оптимальных путей их коррекции.

Задачи исследования:

1. Определить МПКТ у больных с ХСН по данным остеоденситометрии.
2. Оценить состояние кальциевого гомеостаза у больных с ХСН по уровню содержания общего кальция (Са) и витамина D в сыворотке крови.
3. Оценить состояние процессов костного ремоделирования у больных с ХСН по уровню содержания остеокальцина (ОКЦ), С-концевых телопептидов (СТх), образующихся при деградации коллагена I типа, в сыворотке крови.
4. Выявить закономерности изменения костной ткани у больных ССЗ в зависимости от тяжести ХСН.
5. Разработать методы коррекции остеопении и ОП у больных с ХСН.

Научная новизна. Впервые проведено одновременное комплексное исследование МПКТ, кальциевого гомеостаза и маркеров ремоделирования костной ткани в зависимости от стадии, функционального класса (ФК) заболевания, типа дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ), длительности сердечно-сосудистой патологии, пола и возраста обследованных больных с ХСН.

Получены новые данные о состоянии костной ткани у этой категории больных. Обнаруженные достоверно низкие показатели МПКТ в области шейки бедра являются одним из ключевых факторов риска развития переломов. Исследование продемонстрировало нарушение кальциевого гомеостаза уже на ранних этапах развития остеопенического синдрома у больных с ХСН. Обнаружен дисбаланс процессов ремоделирования костной ткани в группе больных, характеризующийся высокой активностью костной резорбции.

Показано, что для оценки состояния костной ткани у больных с ХСН необходимо проводить остеоденситометрию с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в сочетании с исследованием концентрации витамина D и СТх в сыворотке крови. Включение комбинированного препарата кальцеин аванс в комплексное лечение больных ССЗ, осложненными ХСН, способствует приросту МПКТ.

Новизна работы подтверждена получением приоритетных справок на заявленные изобретения: заявка №2013147360/14(073596) от 23.10.2013г., заявка №2013147359/15(073595) от 23.10.2013г.

Практическая значимость работы. Полученные данные расширяют современные представления о механизмах ремоделирования костной ткани у больных с ХСН для прогнозирования и принятия решения по коррекции состояния костной ткани. Обоснована необходимость проведения остеоденситометрического исследования параллельно с определением уровня витамина D, маркеров резорбции кости – СТх для оценки состояния кости и метаболической активности костной ткани у больных с ХСН.

Предложенный метод коррекции может быть рекомендован в качестве профилактики возникновения переломов у данной категории больных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных с ХСН на фоне ГБ в сочетании с ИБС отмечается снижение минеральной плотности костной ткани.
2. Факторами риска развития остеопороза у больных с ХСН на фоне ГБ в сочетании с ИБС являются снижение концентрации витамина D в сыворотке крови и гиподинамия.
3. Прогрессирование снижения минеральной плотности костной ткани у больных с ХСН на фоне ГБ в сочетании с ИБС зависит от стадии, функционального класса, типа дисфункции миокарда левого желудочка, возраста обследованных, длительности основного заболевания, приведшего к ХСН.
4. Развитие остеопенического синдрома у больных с ХСН на фоне ГБ в сочетании с ИБС происходит на фоне преобладания активности костной резорбции.

5. Включение препарата кальцеин адванс в комплексную терапию больных с ХСН на фоне ГБ в сочетании с ИБС дает прирост минеральной плотности костной ткани.

Личный вклад автора. Автором лично проводилось клиническое и остеоденситометрическое обследование больных, исследование витамина D, ОКЦ, СТх в сыворотке крови иммуноферментным методом. Проведен анализ и обобщение результатов, включая статистическую обработку полученных данных. Согласно данным исследования, автор определял тактику лечения больных. Выводы и практические рекомендации сформулированы лично автором.

Внедрение в практику. Результаты исследования, представленные в диссертации, опубликованы в печатных работах, неоднократно докладывались на научных и международных научно-практических конференциях. Основные положения исследования и практические рекомендации внедрены в клиническую практику кардиологического отделения клинической больницы Северо-Осетинской государственной медицинской академии, в работу кардиологических кабинетов поликлиник Республики Северная Осетия-Алания, используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней № 1. Издано информационное письмо: «Коррекция минеральной плотности костной ткани у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, осложненными хронической сердечной недостаточностью».

Публикации и апробация диссертационной работы. По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на XII, XIII научных конференциях молодых ученых и специалистов СОГМА с международным участием «Молодые ученые - медицине» (Владикавказ, 2013, 2014гг.), IV международной научно-практической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (Владикавказ, 2013г.), научно-практической конференции врачей-ревматологов Северо-Кавказского федерального округа (Владикавказ, 2013г.), IV международной научно-практической конференции «Современные концепции научных исследований» (Москва, 2014г.).

Апробация диссертации проведена в ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России на совместном заседании сотрудников кафедр внутренних болезней №1, №2, №3, №4, №5, центральной научно-исследовательской лаборатории, кардиологического отделения клинической больницы Северо-Осетинской государственной медицинской академии.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 139 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 33 таблицами и 15 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 93 отечественных и 162 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования. Обследовано 114 больных с ХСН на фоне ГБ в сочетании с ИБС в возрасте от 46 до 89 лет (средний возраст – $67,79 \pm 1,05$ лет), из них 59 мужчин (средний возраст - $66,78 \pm 1,43$ лет) и 55 женщин (средний возраст – $68,89 \pm 1,54$ лет). В исследование не включались пациенты с сопутствующей патологией, влияющей на ремоделирование костной ткани, в частности, с заболеваниями эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, почек, системными заболеваниями соединительной ткани.

В качестве контрольной группы (КГ) обследовано 34 практически здоровых человека, идентичных по полу и возрасту (средний возраст – $64,56 \pm 1,72$ лет), которые соматически были практически здоровы и не имели ранее заболеваний сердечно-сосудистой системы, из них мужчин – 16 (средний возраст - $65,42 \pm 2,04$ лет), женщин – 18 (средний возраст – $63,75 \pm 2,79$ лет).

Диагноз ХСН выставлялся в соответствии с классификацией ХСН Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) 2002 года. Для объективизации определения ФК использовали тест 6-минутной ходьбы. Для мониторинга состояния больных использовали шкалу оценки клинического состояния при ХСН в модификации В.Ю. Мареева 2000 года.

Из 114 обследованных лиц ХСН II А стадии выявлена у 78 человек (68,4%), ХСН II Б стадии – у 36 человек (31,6%); ФК II - у 34 человек (29,8%), ФК III – у 80 человек (70,2%).

Среди обследованных больных основной причиной, приведшей к развитию ХСН, явилось сочетание ГБ и ИБС. Стабильная стенокардия была выявлена у 88 человек (77,2%), перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе (постинфарктный кардиосклероз) – у 37 (32,5%), различные формы нарушений ритма сердца – у 46 (40,4%).

В зависимости от давности сердечно-сосудистой патологии больные были разделены на 2 группы: больные с длительностью заболевания менее 10 лет (39,5%) и более 10 лет (60,5%).

У 92 человек (80,7%) была диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия различной степени тяжести: II степени - у 81 человека (88%), III степени - у 11 человек (12%).

Содержание витамина D, ОКЦ и СТх в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «IDS» (Великобритания) на иммуноферментном анализаторе «Victor²». Определение уровня общего Са в сыворотке крови осуществляли по стандартным методикам на биохимическом анализаторе Fujiro CA-400.

Всем обследуемым выполнено стандартное эхокардиографическое исследование на аппарате Toshiba Xario. Из числа обследованных лиц с ХСН у 45 (39,5%) больных выявлена диастолическая дисфункция, у 23 (20,2%) – систолическая (среди них постинфарктный кардиосклероз - у 8 человек), у 46 (40,3%) – систолодиастолическая (постинфарктный кардиосклероз - у 29 человек). Из 114 больных с ХСН у 104 человек (91,3%) обнаружен кальциноз корня аорты и клапанов сердца.

Изучение МПКТ у всех обследованных было проведено с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате DPX-NT GeLunar, США. Оценка состояния костной ткани проводилась с учетом минимальной величины Т-критерия (стандартное отклонение от пика костной массы). В группе

мужчин до 50 лет и женщин до наступления менопаузы учитывался и Z-критерий (стандартное отклонение от возрастной нормы). Для остеоденситометрической диагностики использовались критерии ВОЗ и рекомендации Международного общества клинической денситометрии (ISCD), согласно которым $T > -1,0 \text{ SD}$ - соответствует норме, $-2,5 < T \leq -1,0 \text{ SD}$ – остеопении, $T \leq -2,5 \text{ SD}$ – остеопорозу, $Z > -2,0 \text{ SD}$ – МПКТ в пределах ожидаемых показателей для возрастной группы, $Z \leq -2,0 \text{ SD}$ – МПКТ ниже ожидаемых значений по сравнению с возрастной нормой.

Тактика ведения больных с ХСН заключалась в постановке диагноза, стадии и функционального класса заболевания, прогноза. Обследуемые получали традиционную медикаментозную терапию, включающую основные классы лекарственных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, блокаторы β -адренергических рецепторов, ивабрадин, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и дополнительные (диуретики, сердечные гликозиды, антикоагулянты, омакор). В качестве вспомогательных препаратов назначались антиаритмики, блокаторы медленных кальциевых каналов, статины, антиагреганты, периферические вазодилататоры, цитопротекторы. Больным назначалась определенная комбинация из трех, четырех, а иногда и более лекарственных препаратов.

Полученные результаты обрабатывали с использованием пакета программ «STATISTICA 6.1» (StatSoft, США). Все данные представлены в виде $M \pm m$. Для оценки статистической значимости различий средних в случаях двух выборок использовался t-критерий (критерий Стьюдента). Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$. Силу корреляции (r) между двумя признаками внутри каждой группы определяли методом корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

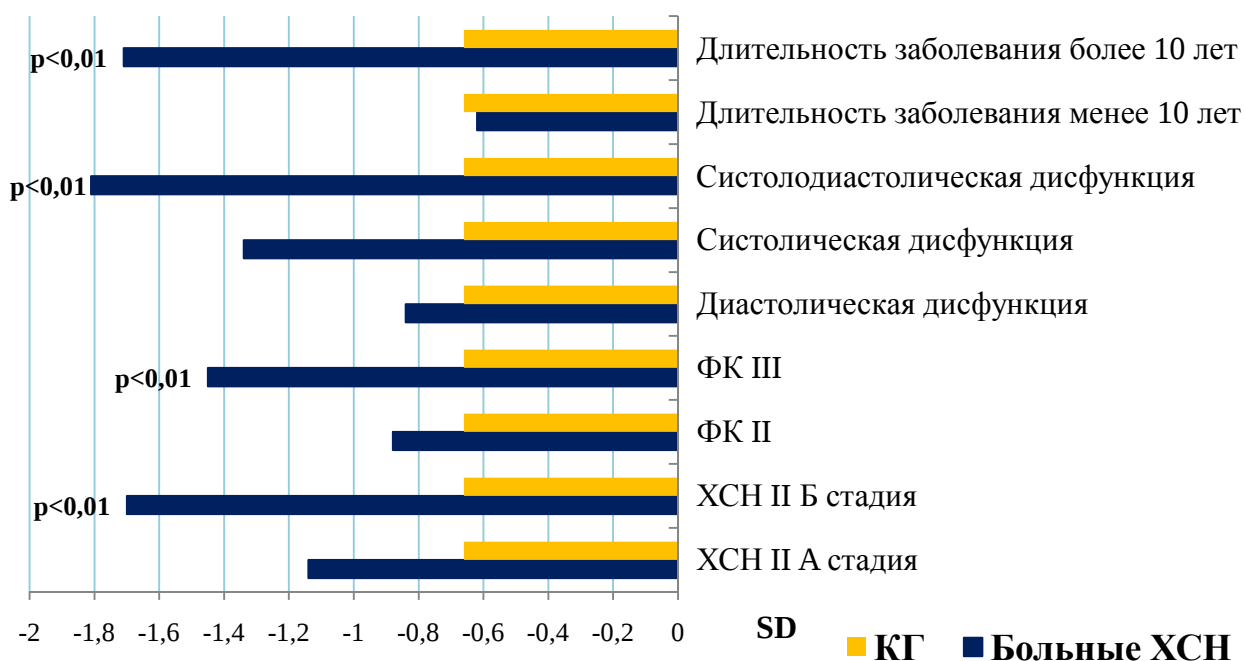
Результаты остеоденситометрического исследования в различных зонах скелета показали, что распространенность остеопенического синдрома в группе больных отмечалась в шейке бедра в 60,5% случаев против 32,4% случаев КГ; в зоне Варда 64% - против 47,1%; в вертеле 27,2% - против 11,8%; в L1-L4 57% - против 58,8%. Таким образом, наибольшая распространенность остеопенического синдрома

у больных с ХСН отмечалась в области Варда (64% больных), что свидетельствует о подверженности поражению трабекулярной кости.

Нельзя не отметить поражение костной ткани в группе больных в области вертела в 6,1% случаев, где обнаружено снижение МПКТ до значений ОП, в то время как в КГ ни у одного человека таких изменений не было выявлено. Остеопения в данной зоне исследования у больных встречается в 2 раза чаще. Такие изменения можно трактовать как грубые нарушения состояния костной ткани у больных, возможно, обусловленные заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Снижение МПКТ выявлено во всех обследованных участках скелета у больных с ХСН, однако достоверно низкие показатели МПКТ обнаружены лишь в области шейки бедра в сравнении с данными лиц КГ по Т-критерию: $(-1,28 \pm 0,14 \text{ SD}$ и $-0,66 \pm 0,23 \text{ SD}$, $p < 0,05$). Низкие показатели МПКТ в шейке бедра являются риском развития переломов.

У больных с ХСН обнаружена зависимость между выраженностью нарушений МПКТ и стадией, ФК ХСН, дисфункцией миокарда ЛЖ, длительностью основного заболевания, приведшего к ХСН, возрастом обследованных (рисунок 1).



p - достоверность различий в сравнении с показателями контрольной группы

Рисунок 1. Минеральная плотность костной ткани по Т-критерию (SD) у больных с хронической сердечной недостаточностью

Тяжесть ХСН влияет на состояние костной ткани у больных с ГБ в сочетании с ИБС, что подтверждается существенно низкими показателями МПКТ по Т-критерию у лиц с ХСН II Б стадии в сравнении с КГ ($p < 0,01$).

Снижение физической активности (гиподинамия) больных с ХСН также играет несомненную роль в развитии остеопенического синдрома, об этом свидетельствуют более низкие показатели МПКТ по Т-критерию больных III ФК ХСН в сравнении с данными КГ ($p < 0,01$) и данными лиц II ФК ХСН ($p < 0,05$).

Исследование МПКТ в зависимости от типа дисфункции миокарда ЛЖ выявило снижение показателей по Т-критерию у лиц с систолодиастолической дисфункцией миокарда ЛЖ в сравнении с данным лиц КГ ($p < 0,01$) и показателями МПКТ у больных с диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ ($p < 0,01$). Нужно учесть, что в группу больных с систолической и систолодиастолической дисфункцией миокарда ЛЖ входили больные, перенесшие ИМ, в отличие от группы больных с диастолической дисфункцией, где таких пациентов не было. Можно предположить взаимосвязь прогрессирования атеросклероза и снижения МПКТ.

Достоверно низкие показатели МПКТ по Т-критерию больных с длительностью основного заболевания более 10 лет в сравнении с данными лиц КГ ($p < 0,01$) и данными больных с давностью сердечно-сосудистой патологии менее 10 лет ($p < 0,001$) говорят о роли длительности заболевания в развитии остеопенического синдрома.

Общеизвестно, женщины имеют более высокий риск развития ОП, что связано с особенностями гормонального статуса, меньшими размерами костей и меньшей общей костной массой. Кроме того, женщины теряют костную массу быстрее и в большем количестве в связи с менопаузой и большей продолжительностью жизни (Лесняк О.М., Беневоленская Л.И., 2012). В данном исследовании гендерных различий в изменении МПКТ не было обнаружено, что свидетельствует о влиянии основного заболевания на развитие остеопенического синдрома у больных с ХСН.

Дополнительно в группе мужчин до 50 лет и женщин до наступления менопаузы ($n = 5$) был проведен анализ МПКТ по Z-критерию. Полученные результаты колебались в пределах от 0,9 до -1,6 SD.

Одним из факторов прогрессирования остеопенического синдрома является возраст обследуемых, что подтверждается существенным снижением МПКТ по Т-критерию у больных старше 60 лет в сравнении с данными больных моложе 60 лет ($-1,46 \pm 0,16$ SD и $-0,71 \pm 0,23$ SD, $p < 0,01$).

Большинство патологий сердечно-сосудистой системы (ИБС, ГБ, ХСН) сопряжены с внутриклеточной перегрузкой Са, в результате которой происходит накопление ионов Са в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов. (Булгак А.Г., 2009; Ватутин Н.Т., 2010; Ослопова, Ю. В., 2010). Накопленные в последние годы данные позволяют относить ОП, ИБС и ГБ к «кальций-дефицитным болезням» (Исмаилов С.И., Ходжамбердиева Д.Ш., Рихсиева Н.Т., 2013).

В настоящее время внимание ученых направлено на изучение роли нарушений кальциевого гомеостаза, имеющего важное значение как для костной ткани, так и сердечно-сосудистой системы.

В ходе работы обнаружена зависимость между изменением содержания общего Са в сыворотке крови больных и минеральной плотностью кости, стадией, типом дисфункции миокарда ЛЖ, возрастом обследуемых.

В таблице 1 представлены данные содержания общего Са в сыворотке крови в зависимости от минеральной плотности шейки бедра больных с ХСН и лиц КГ.

Таблица 1

Содержание общего Са в сыворотке крови в зависимости от минеральной плотности шейки бедра больных с хронической сердечной недостаточностью и лиц контрольной группы

Группа обследованных	Са (ммоль/л)		
	с остеопорозом ($T \leq -2,5$ SD)	с остеопенией ($-2,5 < T \leq -1,0$ SD)	с нормальной минеральной плотностью костной ткани ($T > -1,0$ SD)
Больные с ХСН	$2,39 \pm 0,02$ (n 20)	$2,38 \pm 0,02$ (n 49)	$2,37 \pm 0,03$ (n 45)
Контрольная группа	$2,38 \pm 0,06$ (n 4)	$2,43 \pm 0,05$ (n 7)	$2,47 \pm 0,04$ (n 23)
p	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$

p – достоверность различий в сравнении с показателями контрольной группы

У больных с нормальной МПКТ содержание общего Са в сыворотке крови достоверно ниже соответствующих значений КГ с нормальной МПКТ ($p < 0,05$), что говорит в пользу нарушения кальциевого гомеостаза у больных с сердечно-сосудистой патологией уже на ранних этапах развития остеопении и ОП.

Обнаруженные достоверные изменения содержания общего Са в сыворотке крови больных с ХСН II Б стадии в сравнении с ХСН II А стадии ($2,33 \pm 0,03$ ммоль/л и $2,40 \pm 0,01$ ммоль/л, $p < 0,05$), а также достоверные различия уровня общего Са в сыворотке крови с ХСН II Б стадии в сравнении с КГ ($2,33 \pm 0,03$ ммоль/л и $2,43 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,02$) свидетельствуют о том, что стадия заболевания влияет на кальциевый баланс. Все это говорит о том, что проявления ХСН влияют на кальциевый обмен. По-видимому, неадекватная перфузия органов желудочно-кишечного тракта при ХСН приводит к мальабсорбции Са.

У больных с систолическим типом дисфункции миокарда ЛЖ концентрация общего Са в сыворотке крови достоверно ниже, чем в КГ ($2,29 \pm 0,04$ ммоль/л и $2,43 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,01$) и ниже, чем у больных с диастолическим типом дисфункции миокарда ЛЖ ($2,29 \pm 0,04$ ммоль/л и $2,42 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,01$). Возможно, это объясняется особенностью группы больных с систолической дисфункцией миокарда ЛЖ, куда входили больные, перенесшие ИМ.

Проведенный анализ содержания общего Са в сыворотке крови больных до 60 лет выявил достоверное его снижение в сравнении с данными лиц КГ идентичного возраста ($2,36 \pm 0,03$ ммоль/л и $2,46 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,02$). Корреляционный анализ показал прямую связь между показателями общего Са и витамина D ($r = 0,37$) в группе больных до 60 лет. По-видимому, ХСН на фоне ГБ в сочетании с ИБС является причиной нарушения кальциевого баланса, который впоследствии регулируется за счет компенсаторных возможностей организма у лиц старше 60 лет.

Фактом нарушения кальциевого гомеостаза может быть кальцификация аорты, выявленная у 91,3% обследованных с ХСН.

Известно, что в патогенезе ОП и ССЗ важное место принадлежит витамину D (Laaksi I., 2010; Zittermann A., Gummert J.F., 2010; Gonzalez-Parra E., 2012).

В таблице 2 представлены данные содержания витамина D в сыворотке крови у больных с ХСН в зависимости от минеральной плотности шейки бедра.

Таблица 2

Содержание витамина D в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от минеральной плотности шейки бедра

Минеральная плотность костной ткани	Витамин D (нмоль/л)	p
Больные с ХСН (n=114)		
Остеопороз ($T \leq -2,5$ SD) (n=20)	33,09±2,33	<0,01
Остеопения ($-2,5 < T \leq -1,0$ SD) (n=49)	35,73±2,22	<0,05
Норма ($T > -1,0$ SD) (n=45)	43,55±3,25	>0,05
Контрольная группа (n=34)	42,99±2,62	

p – достоверность различий в сравнении с показателями контрольной группы

Уровень витамина D в сыворотке крови больных ХСН с ОП был достоверно ниже, чем в КГ ($p < 0,01$). У больных ХСН с остеопенией концентрация витамина D в сыворотке крови достоверно ниже, чем у лиц КГ ($p < 0,05$).

При изучении содержания витамина D в сыворотке крови в группе больных с ХСН получено достоверное снижение его концентрации в сравнении с данными лиц КГ ($36,73 \pm 1,55$ нмоль/л и $42,99 \pm 2,62$ нмоль/л, $p < 0,05$).

У больных с ХСН II Б стадии обнаружено достоверное снижение концентрации витамина D в сыворотке крови в сравнении с данными лиц КГ ($30,46 \pm 2,75$ нмоль/л и $42,99 \pm 2,62$ нмоль/л, $p < 0,01$) и данными больных с ХСН II А стадии ($30,46 \pm 2,75$ нмоль/л и $37,06 \pm 1,73$ нмоль/л, $p < 0,05$). По-видимому, прогрессирование ХСН, усиление застойных явлений, нарушение функций паренхиматозных органов, особенно печени со снижением ее синтетических свойств, почек, деятельности желудочно-кишечного тракта, приводят к снижению образования и всасывания витамина D. Низкое содержание витамина D в сыворотке крови, возникающее на фоне прогрессирования тяжести ХСН, влияет на МПКТ у этих больных, о чем свидетельствует полученная положительная корреляция между показателями витамина D и МПКТ ($r=0,45$).

Отчасти, дефицит витамина D у больных с ХСН обусловлен вынужденным образом жизни из-за снижения физической активности, а следовательно и меньшего пребывания на солнце. Это подтверждается обнаруженными низкими показателями витамина D в сыворотке крови больных с III ФК ХСН в сравнении с данными лиц КГ ($34,57 \pm 1,81$ нмоль/л и $42,99 \pm 2,62$ нмоль/л, $p < 0,01$).

У больных с систолодиастолическим типом дисфункции миокарда ЛЖ выявлено достоверное снижение концентрации витамина D в сыворотке крови в сравнении с показателями КГ ($32,85 \pm 2,57$ нмоль/л и $42,99 \pm 2,62$ нмоль/л, $p < 0,01$), что является подтверждением изменений кальций-регулирующих систем организма у больных ССЗ с проявлениями ХСН.

Длительность основного заболевания, приведшего к ХСН, также влияет на концентрацию витамина D в сыворотке крови больных, о чем свидетельствуют низкие показатели витамина D с длительностью основного заболевания более 10 лет в сравнении с данными лиц КГ ($36,20 \pm 1,99$ нмоль/л и $42,99 \pm 2,62$ нмоль/л, $p < 0,05$).

Таким образом, в ходе работы выявлена зависимость между изменением уровня витамина D в сыворотке крови больных и минеральной плотностью кости, стадией, ФК ХСН, типом дисфункции миокарда ЛЖ, длительностью основного заболевания.

Исследование выявило, что у больных с нормальной МПКТ содержание ОКЦ в сыворотке крови достоверно ниже в сравнении с данными лиц КГ ($7,36 \pm 1,13$ нг/мл и $11,85 \pm 1,88$ нг/мл, $p < 0,05$). По-видимому, уже на ранних этапах развития остеопенического синдрома наблюдается нарушение процессов костеобразования.

Результаты проведенного корреляционного анализа выявили отрицательную корреляцию между показателями ОКЦ и МПКТ ($r = -0,37$) в группе больных с ХСН.

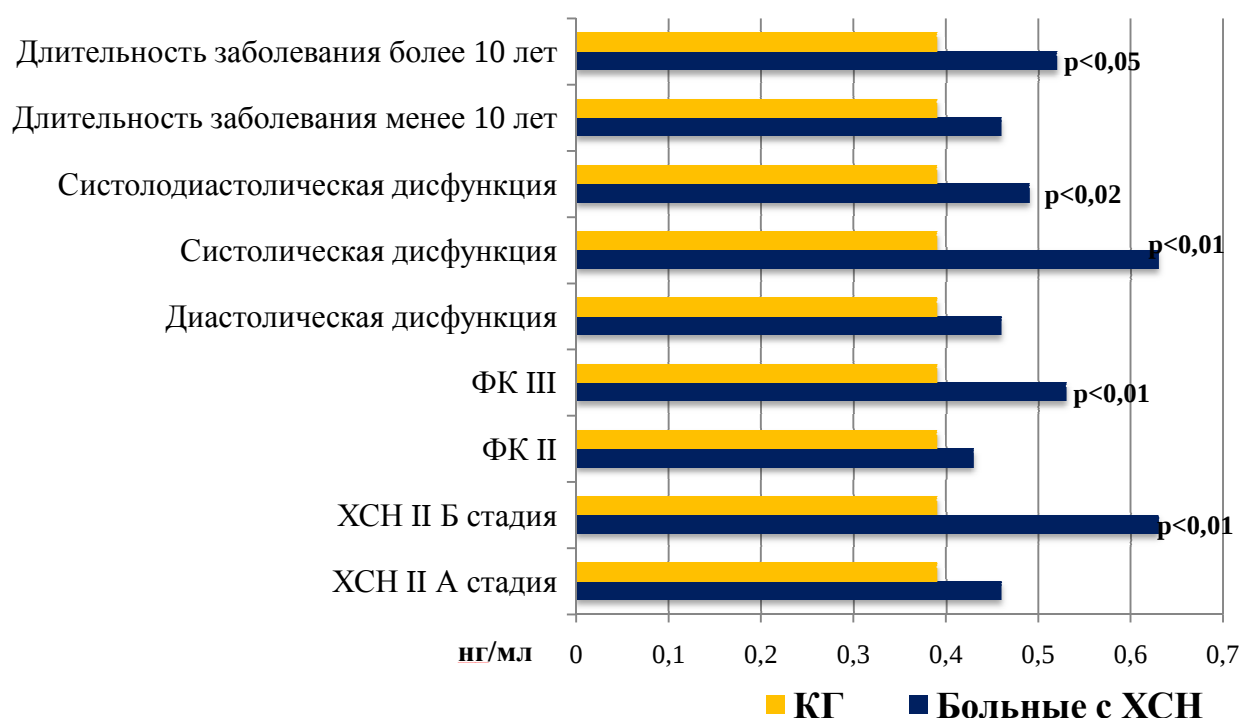
Более высокие показатели ОКЦ в сыворотке крови женщин с ХСН в сравнении с данными мужчин с ХСН ($13,55 \pm 1,45$ нг/мл и $7,34 \pm 0,72$ нг/мл, $p < 0,001$) указывают на активацию костеобразования у женщин.

Проведенный анализ в зависимости от длительности основного заболевания, приведшего к ХСН, показал достоверное повышение концентрации ОКЦ в сыворотке крови больных с длительностью заболевания более 10 лет в сравнении с

данными лиц с давностью сердечно-сосудистой патологии менее 10 лет ($11,31 \pm 1,20$ нг/мл и $7,97 \pm 0,98$ нг/мл, $p < 0,05$).

Изучение содержания концентрации СТх в сыворотке крови больных с ХСН выявило достоверное повышение его уровня в сравнении с данными лиц КГ: ($0,50 \pm 0,03$ нг/мл и $0,39 \pm 0,03$ нг/мл, $p < 0,01$), что отражает активность костной резорбции в группе больных.

На рисунке 2 представлено содержание СТх в сыворотке крови у больных с ХСН.



p - достоверность различий в сравнении с показателями контрольной группы

Рисунок 2. Содержание С-концевых телопептидов (нг/мл) в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью

Обнаружены достоверно высокие концентрации СТх в сыворотке крови в группе обследованных с ХСН с остеопорозом в сравнении с данными лиц КГ ($0,57 \pm 0,05$ нг/мл и $0,39 \pm 0,03$ нг/мл, $p < 0,01$), у больных с ХСН II Б стадии в сравнении с КГ ($p < 0,01$) и пациентами с ХСН II А стадии ($p < 0,02$), а также у больных с III ФК ХСН в сравнении с КГ ($p < 0,01$) и пациентами со II ФК ХСН ($p < 0,02$), что говорит о влиянии тяжести ХСН на резорбтивный процесс.

Достоверное повышение СТх у больных систолическим ($p<0,01$) и систолодиастолическим типом дисфункции в сравнении с данными лиц КГ ($p<0,02$) может быть косвенным подтверждением взаимосвязи атеросклероза и ОП.

Повышение содержания СТх в сыворотке крови обнаружено у лиц с длительностью заболевания более 10 лет в сравнении с данными лиц КГ ($p<0,01$).

Высокие показатели СТх в сыворотке крови женщин с ХСН в сравнении с данными женщин КГ ($0,56\pm0,04$ нг/мл и $0,35\pm0,03$ нг/мл, $p<0,001$) и мужчинами с ХСН ($0,56\pm0,04$ нг/мл и $0,45\pm0,03$ нг/мл, $p<0,05$), а также у больных с ХСН до 60 лет в сравнении с данными лиц КГ идентичного возраста ($0,50\pm0,05$ нг/мл и $0,37\pm0,04$ нг/мл, $p<0,05$) свидетельствуют о влиянии возраста и преобладании активности костной резорбции у женщин с ХСН.

Следовательно, при ХСН процессы ремоделирования костной ткани проходят с ускорением костной резорбции, что подтверждается обратной связью между показателями СТх и МПКТ ($r=-0,36$). Таким образом, изменения показателя СТх в сыворотке крови больных напрямую зависят от минеральной плотности кости, стадии, ФК ХСН, типа дисфункции миокарда ЛЖ, пола и возраста обследованных, длительности основного заболевания.

Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что у больных с ХСН на фоне ГБ в сочетании с ИБС происходит снижение МПКТ, причинами которого является нарушение кальциевого гомеостаза. Помимо этого, определенный вклад в развитие остеопении и ОП вносит гиподинамия. Согласно литературным данным, прием некоторых лекарственных препаратов (петлевые диуретики, антагонисты витамина К), используемых при лечении ХСН, также способствует снижению МПКТ (Lyons K.J., Majumdar S.R., Ezekowitz J.A., 2011; Aluoch A.O., 2012).

Можно ли затормозить костную деструкцию у больных с ХСН?

В настоящее время имеется большой арсенал медикаментозных средств коррекции МПКТ. Однако при выборе лекарственного препарата необходимо учитывать его влияние и на основное заболевание. Препаратами первой линии являются бисфосфонаты, которые в значительной мере улучшают состояние кости,

что неоспоримо. Но их применение у больных ССЗ сопряжено с риском развития фибрилляции предсердий (Sharma A., 2013).

Для коррекции выявленных изменений костной ткани больных с ХСН был выбран препарат Са и витамина D – кальцецин адванс, который назначался внутрь по 1 таблетке 2 раза в день во время еды на протяжении 6 месяцев. Изучение эффективности кальцецина адванс проведено 60 больным с ХСН II А стадии, у которых по данным остеоденситометрии был выявлен остеопенический синдром (T -критерий $\leq -1,0$ SD). Данные пациенты были рандомизированы на две подгруппы: 1 - получавшие в комплексном лечении коррекцию МПКТ ($n=30$) и 2 - не получавшие ($n=30$). В 1 подгруппу вошли 15 женщин и 15 мужчин, средний возраст составил $64,32 \pm 3,54$ лет, длительность заболевания была в пределах от 5 до 15 лет. 2 подгруппа состояла из 15 женщин и 15 мужчин, средний возраст составил $65,18 \pm 2,65$ лет, длительность заболевания варьировала от 5 до 15 лет. Больные наблюдались на стационарно-амбулаторном режиме кардиологического отделения клинической больницы СОГМА. Всем больным через 1 месяц, а в дальнейшем через 3 месяца проводились общеклинические анализы крови и мочи.

В 1 подгруппе лечение завершили 22 пациентки, 8 человек выбыли из исследования ввиду нерегулярного приема препарата.

Спустя 6 месяцев после проведенной коррекционной терапии остеоденситометрический анализ состояния костной ткани показал, что в подгруппе больных, получавших препарат кальцецин адванс, прирост МПКТ составил 2% в шейке бедра, 3% - в области Варда, 0,2% - в вертеле, 4% - в L1-L4. В подгруппе 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.

Данные показателей биохимических маркеров костного ремоделирования в обследуемых подгруппах спустя 6 месяцев представлены в таблице 3.

Таблица 3

Динамика биохимических маркеров костного ремоделирования у больных с хронической сердечной недостаточностью, получавших и не получавших кальцецин адванс в комплексной терапии

Группа больных	Остеокальцин (нг/мл)			С-концевые телопептиды (нг/мл)		
	до лечения	после лечения	р	до лечения	после лечения	р
1 подгруппа (n=22)	8,01±1,69	13,56±1,66	<0,02	0,56±0,04	0,39±0,04	<0,01
2 подгруппа (n=22)	9,74±0,63	9,09±0,62	>0,05	0,51±0,03	0,64±0,04	<0,01

р - достоверность различий в сравнении с показателями контрольной группы

n- число обследованных

Показатели ОКЦ достоверно повысились в подгруппе больных, принимавших препарат ($p<0,02$), в отличие от показателей подгруппы больных, не получавших коррекционную терапию ($p>0,05$). Содержание СТх в сыворотке крови в подгруппе больных, принимавших кальцецин адванс, достоверно снизилось через 6 месяцев ($p<0,01$) в сравнении с данными подгруппы больных, не принимавших препарат, где по-прежнему наблюдалась активная костная резорбция ($p<0,01$).

Известен анаболический эффект витамина D на костное ремоделирование с замедлением резорбтивных процессов через остеобласты (Temmerman J.C., 2011; Jorde R., Grimnes G., 2012).

Необходимо подчеркнуть, что на фоне проведенной комплексной терапии у больных с ХСН значительно уменьшились жалобы на ухудшение координации движений и способности концентрации, шаткость и головокружение при ходьбе, что снижает риск падений, а, следовательно, уменьшается и риск возникновения переломов. При применении кальцемина адванс выявлена его хорошая переносимость. Что касается содержания 400 МЕ витамина D в суточной дозе, то было показано (Abrahamsen B., 2010), что даже такие дозы витамина D в сочетании с Са снижают риск развития переломов. Из недостатков предложенной терапии нужно сказать о низкой комплаентности к препарату.

Таким образом, больным с ХСН на фоне ГБ в сочетании с ИБС необходимо проведение остеоденситометрического исследования параллельно с определением

уровня витамина D и маркеров резорбции кости в сыворотке крови - СТх для оценки состояния и метаболической активности костной ткани, принятия решения о необходимости проведения антиостеопоротической профилактики. При этом особое внимание стоит уделять наиболее «проблемной» зоне у таких больных – шейке бедра.

ВЫВОДЫ

1. У больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне гипертонической болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца по данным остеоденситометрии обнаружены достоверно низкие показатели минеральной плотности костной ткани в области шейки бедра.

2. Снижение минеральной плотности костной ткани у больных с хронической сердечной недостаточностью зависит от стадии, функционального класса сердечной недостаточности, типа дисфункции миокарда левого желудочка, длительности сердечно-сосудистой патологии, возраста обследованных.

3. Нарушение кальциевого гомеостаза отмечается уже на ранних этапах развития остеопенического синдрома у обследованных больных с хронической сердечной недостаточностью.

4. Ремоделирование костной ткани в группе больных с хронической сердечной недостаточностью характеризуется высокой активностью костной резорбции.

5. Включение комбинированного препарата кальцемина адванс в комплексное лечение больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне гипертонической болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца способствует приросту минеральной плотности костной ткани.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с хронической сердечной недостаточностью на фоне гипертонической болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца с целью ранней диагностики остеопенического синдрома целесообразно проводить остеоденситометрическое исследование с акцентом на состояние шейки бедра.

2. Определение содержания витамина D в сыворотке крови больных с хронической сердечной недостаточностью дает возможность судить о состоянии кальциевого гомеостаза.

3. Для диагностики состояния костного метаболизма целесообразно определение С-концевых телопептидов в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью.

4. Рекомендуется включение в комплексное лечение больным с хронической сердечной недостаточностью на фоне гипертонической болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца препарата кальцеин адванс в качестве антиостеопоротической профилактики.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хестанова, М.С. Некоторые аспекты развития остеопороза у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы с проявлениями хронической сердечной недостаточности / М.С. Хестанова, И.Н. Тотров, З.В. Хетагурова // **Владикавказский медико-биологический вестник**. - 2013. - Т. XVII. - С. 81-85.

2. Хестанова, М.С. Состояние костной ткани у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы с проявлениями хронической сердечной недостаточности / М.С. Хестанова, И.Н. Тотров // Материалы XII научной конференции молодых ученых и специалистов СОГМА «Молодые ученые - медицине». – 2013. – С. 313-318.

3. Хестанова, М.С. Предикторы развития остеопороза у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы с проявлениями хронической сердечной недостаточности / М.С. Хестанова, И.Н. Тотров // Материалы IV международной научно-практической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». – 2013. – Часть I. – С. 164-167.

4. Хестанова, М.С. Опыт применения препаратов кальция и витамина D для коррекции минеральной плотности костной ткани у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с проявлениями хронической сердечной недостаточности / М.С. Хестанова, И.Н. Тотров // Материалы XIII научной конференции молодых ученых и

специалистов СОГМА с международным участием «Молодые ученые - медицине». – 2014. – С. 354-356.

5. Хестанова, М.С. Остеоденситометрические показатели у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / М.С. Хестанова, И.Н. Тотров, З.В. Хетагурова, С.А. Амбалова // Научно-практическая ревматология. Приложение к журналу 1. - 2014. - № 52. – С. 135-136.

6. Хестанова, М.С. Процессы ремоделирования костной ткани у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы с проявлениями хронической сердечной недостаточности / М.С. Хестанова // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2014. - Т. 21. - № 1. - С.63-66.

7. Хестанова, М.С. Влияние антиостеопоротической профилактики на процессы ремоделирования костной ткани у больных с сердечно-сосудистой патологией с проявлениями хронической сердечной недостаточности / М.С. Хестанова, И.Н. Тотров, З.В. Хетагурова, С.А. Амбалова // **Современные проблемы науки и образования.** – 2014. – № 1 // URL: www.science-education.ru/115-12109.

8. Хестанова, М.С. Минеральная плотность костной ткани у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы с проявлениями хронической сердечной недостаточности / М.С. Хестанова, И.Н. Тотров, З.С. Джикаева // Евразийский Союз Ученых. – 2014. - №4 (1). – С. 74-76.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КГ – контрольная группа

ЛЖ - левый желудочек

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

ОКЦ - остеокальцин

ОП – остеопороз

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СТх - С-концевые телопептиды, образующиеся при деградации коллагена I типа

ФК - функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Информационно-технический отдел
ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России
Подписано в печать 11.11.2014 г. Тираж 100 экз.
Формат издания 60х90 усл.печ.л. 1,0
Заказ № 156