

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ХЕСТАНОВА МАДИНА СЕРГЕЕВНА

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

14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Тотров Игорь Николаевич

Владикавказ - 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
 Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОПОРОЗА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (обзор литературы).....	10
1.1. Остеопороз.....	10
1.1.1. Строение костной ткани в норме.....	12
1.1.2. Кальциевый гомеостаз и его регуляция.....	17
1.1.2.1. Витамин D.....	19
1.1.3. Современные методы оценки состояния костной ткани	22
1.1.3.1. Инструментальные методы диагностики	22
1.1.3.2. Биохимические маркеры ремоделирования костной ткани	24
1.1.4. Современная фармакотерапия остеопороза	27
1.2. Современные представления об этиопатогенезе хронической сердечной недостаточности	32
1.3. Общность патогенеза остеопороза и хронической сердечной недостаточности	36
 Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Общая клиническая характеристика больных	39
2.2. Методы исследования.....	42
 Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	52
3.1. Состояние минеральной плотности костной ткани у больных с хронической сердечной недостаточностью по данным остеоденситометрии....	52
3.2. Состояние кальциевого гомеостаза у больных с хронической сердечной недостаточностью	61
3.2.1. Содержание общего кальция в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью.....	61
3.2.2. Содержание витамина D в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью.....	66

3.3. Маркеры ремоделирования костной ткани у больных с хронической сердечной недостаточностью.....	72
3.3.1. Содержание остеокальцина в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью.....	72
3.3.2. Содержание С-концевых телопептидов в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью.....	78
3.4. Коррекция минеральной плотности костной ткани у больных с хронической сердечной недостаточностью.....	89
 Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	97
 ВЫВОДЫ.....	111
 ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DXA - Dual-energy X-ray Absorptiometry – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

OPG – остеопротегерин

RANK – receptor activator of nuclear factor kappa B (NF-kB) - рецептор активатор нуклеарного фактора NF-kB

RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa B ligand - лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора NF-kB

SD – standard deviation – стандартное отклонение

VDR – vitaminD receptor - рецепторы к витамину D

ГБ – гипертоническая болезнь

ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ - инфаркт миокарда

КГ – контрольная группа

КЦ – кальцитриол

ЛЖ – левый желудочек

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

ОБ – остеобласты

ОК – остеокласты

ОКЦ – остеокальцин

ОП – остеопороз

ПТГ – паратиреоидный гормон

Са - кальций

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

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

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП), признанный эпидемией 21 века [25,86,161], и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) входят в четверку основных неинфекционных заболеваний, приводящих к инвалидности, смертности и являются тяжелым социально-экономическим бременем для системы общественного здравоохранения [73,99].

Серьезность проблемы ОП обусловлена его последствиями - переломами позвонков и костей периферического скелета, возникающими при минимальной травме [32,52,71]. Перелом в проксимальном отделе бедра является одним из наиболее тяжелых осложнений ОП, летальность при данной патологии составляет приблизительно 20% у женщин и 30% у мужчин, которые умирают в течение первого года после перелома [42,215].

На протяжении многих лет ОП и ССЗ рассматривались как патология пожилого возраста, однако на самом деле связь между ними существует не только в процессе старения. Вторичный ОП может развиваться в любом возрасте, как у женщин, так и мужчин, и является осложнением многих заболеваний [79]. В настоящее время все больше доказательств свидетельствует о существовании корреляции между ССЗ и остеопоротическими переломами, независимо от возраста [130,237,239]. По данным некоторых авторов, более 60% пациентов с кардиоваскулярной патологией имеют факторы риска развития ОП [58,83].

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 хронической сердечной недостаточностью (ХСН), остаются открытыми.

Все вышеизложенное определило актуальность темы диссертационного исследования.

Цель исследования: изучить состояние 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 (Dual-energy X-ray Absorptiometry - DXA) в сочетании с исследованием концентрации витамина D и СТх в сыворотке крови. Включение комбинированного препарата кальцеин адванс 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 МПКТ.
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 МПКТ у больных с ХСН на фоне ГБ в сочетании с ИБС зависит от стадии, ФК, типа дисфункции миокарда ЛЖ,

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 кальцемина аванс в комплексную терапию больных с ХСН на фоне ГБ в сочетании с ИБС дает прирост МПКТ.

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 и изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

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.).

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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОПОРОЗА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (обзор литературы)

1.1. Остеопороз

ОП (от греческих слов *osteon* - кость и *poros* - отверстие, пора) - 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 [5,27,42,134].

В материалах Всемирного конгресса по ОП и X Европейского конгресса, посвященного клиническим и экономическим аспектам ОП, отражено, что данная патология является одним из социально-значимых заболеваний во всем мире и представляет собой серьезную проблему здравоохранения [17,137,159,249,254].

Медико-социальная значимость ОП определяется его последствиями в виде переломов периферических костей и позвонков [75,133,136]. Остеопоротические переломы ассоциируются со снижением качества жизни больных, ведут к инвалидизации, смертности, требуют значительных затрат со стороны здравоохранения [66,114,123,153].

Для реализации возникновения ОП существенное значение имеют большое количество факторов, в том числе и генетическая предрасположенность. Наиболее значимым наследуемым предиктором ОП является низкая пиковая масса, значение которой определяется большим количеством генов [142,145].

В соответствии с клиническими рекомендациями по ОП [47] следует выделять факторы риска, ассоциирующиеся с ОП, и факторы риска переломов костей, поскольку они могут различаться. Согласно материалам Международной ассоциации по остеопорозу (IOF), к факторам риска ОП

относят: генетические факторы, эндокринологические, обусловленные образом жизни, сопутствующей патологией, длительным приемом медицинских препаратов. Сочетание нескольких факторов риска развития ОП у одного пациента имеет кумулятивный эффект: при увеличении их числа риск перелома возрастает.

По этиопатогенезу ОП делят на первичный и вторичный [149,155,214,228].

Существует множество различных классификаций ОП. Ниже приводится подробная классификация ОП по этиопатогенетическому принципу, принятая на заседании Президиума Российской ассоциации по остеопорозу в 1997 г.

А. Первичный остеопороз

- Постменопаузальный остеопороз (I тип)
- Сенильный остеопороз (II тип)
- Ювенильный остеопороз
- Идиопатический остеопороз

Б. Вторичный остеопороз

- заболевания эндокринной системы (эндогенный гиперкортицизм - болезнь и синдром Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз, гипогонадизм, гиперпаратиреоз, сахарный диабет (инсулинозависимый), гипопитуитаризм)
- ревматические заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит)
- заболевания органов пищеварения (мальабсорбция, хронические заболевания печени, состояние после резекции желудка)
- заболевания почек (почечный канальцевый ацидоз, хроническая почечная недостаточность, синдром Фанкони)
- заболевания крови (миеломная болезнь, талассемии, системный мастоцитоз, лейкозы, лимфомы)

- другие заболевания и состояния (длительная иммобилизация, овариэктомия, хронические обструктивные заболевания легких, нервная анорексия, нарушение питания, трансплантация органов и др.)
- генетические нарушения (несовершенный остеогенез, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса, гомоцистинурия и лизинурия и др.)
- медикаменты (кортикостероиды, иммунодепрессанты, антиконвульсанты, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, алюминийсодержащие антациды, гормоны щитовидной железы).

В Международной классификации болезней X пересмотра различают:

- Остеопороз с патологическим переломом (включено: остеопоротическое разрушение и заклинивание позвонка)
- Остеопороз без патологического перелома
- Остеопороз при болезнях, классифицированных в других рубриках
- Остеомаляция у взрослых
- Нарушения целостности кости
- Другие нарушения плотности и структуры кости.

По морфологическим критериям: трабекулярный, кортикальный и смешанный остеопороз.

По метаболической активности: остеопороз с высоким, низким и нормальным уровнем метаболизма костной ткани.

1.1.1. Строение костной ткани в норме

Костная ткань – это специализированный тип соединительной ткани, который наряду с хрящевой, образует скелетную систему человека [7].

Микроскопически различают костную ткань грубоволокнистую (ретикулофиброзную, первичную, незрелую) и пластинчатую (тонковолокнистую, вторичную, зрелую). Грубоволокнистая костная ткань характеризуется отсутствием строгой пространственной ориентации коллагеновых волокон межклеточного вещества. У взрослых она представлена в местах прикрепления сухожилий к костям, вблизи заросших

черепных швов, в зубных альвеолах, в костном лабиринте внутреннего уха, в костных мозолях (при консолидации перелома). Пластинчатая костная ткань – это наиболее распространенный вид костной ткани, характеризующийся упорядоченным расположением костных пластинок, представляющих собой сильно склеенные минерализованным аморфным веществом пучки коллагеновых волокон одинаковой толщины и направленные в одну сторону. Пластинчатая костная ткань формирует компактное и губчатое вещество кости. Губчатое вещество - переплетающиеся костные трабекулы, полости между которыми заполнены костным мозгом. Губчатое вещество заполняет эпифизы длинных трубчатых костей и образует внутреннее содержимое коротких и плоских костей скелета. Компактное вещество образует диафизы длинных трубчатых костей и покрывает все остальные (короткие и плоские) кости скелета [80].

Костная ткань, как и другие виды соединительной ткани, состоит из клеток и костного матрикса.

Межклеточное вещество (костный матрикс) составляет 50% сухого веса кости и состоит из неорганической (50%), органической (25%) частей и воды (25%). Неорганическая составляющая костного матрикса обеспечивает механическую жесткость и несущую прочность костей, органическая матрица - эластичность и гибкость.

Неорганическая часть в значительном количестве содержит два химических элемента: Са (35%) и фосфор (50%), образующие кристаллы гидроксиапатита, соединяющиеся с молекулами коллагена посредством неколлагеновых белков матрикса. Гидроксиапатит $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)(\text{OH})_2]$ – это не единственное соединение Са и фосфора в костной ткани.

Органическая часть – почти на 95% состоит из коллагена (коллаген I типа – 90-95% и коллаген V типа) и на 5% из неколлагеновых белков и гликозаминогликанов. Также в костной ткани присутствуют следы коллагена III, XI, XIII типов.

Среди неколлагеновых белков костной матрицы выделяют следующие основные группы: 1) белки, осуществляющие адгезию клеток (фибронектин, тромбоспондин, остеопектин, костный сиалопротеин I и II) и через связывание с Са – минерализацию костной ткани; 2) гликопротеины (щелочная фосфатаза, остеонектин); 3) протеогликаны (кислые полисахариды и гликозаминогликаны – хондроитинсульфат, кератансульфат, гиалуроновая кислота); 4) гамма-карбоксилированные (gla) протеины – ОКЦ, протеин С, gla-протеин матрикса (MGP); 5) факторы роста и цитокины – инсулиноподобный фактор роста (IGFs), фактор некроза опухоли α , трансформирующий фактор роста β , тромбоцитарный фактор роста, костные морфогенетические белки – BMP, интерлейкин-1, интерлейкин-6 [92,225].

Внутри костного матрикса располагаются костные клетки: остеобласты (ОБ), остециты, остеокласты (ОК). Эти костные клетки берут свое начало от предшественников различных клеточных линий: ОБ и ОЦ – из мезенхимальных стволовых клеток, ОК – из макрофагально-моноцитарных клеток костного мозга.

ОБ - это моноклеарные клетки, участвующие в процессе созидания костной ткани. ОБ синтезируют коллаген I типа и белки костного матрикса (BMPs), которые образуют неминерализованный костный матрикс – остеоид. Также ОБ производят ОКЦ и остеонектин, костный сиалопротеин I и II, остеопонтин, тромбоспондин, различные протеогликаны и щелочную фосфатазу. Таким образом, ОБ секретируют подавляющее большинство компонентов органического костного матрикса [92]. Помимо этого, ОБ играют фундаментальную роль в модуляции костного ремоделирования и регуляции метаболической активности других клеток костной ткани [139].

Остециты - это зрелые неделящиеся клетки, образующиеся внутри кости в костных полостях (лакунах). Они поддерживают структурную целостность минерального матрикса, участвуют в регуляции обмена Са. Также остециты могут секретировать вещества для образования матрикса новой кости, но эта способность у них менее выражена, чем у ОБ [122]. В

дополнение к вышеуказанным функциям, остециты обеспечивают внутрикостный транспорт питательных веществ, минералов и продуктов метаболизма, тем самым способствуя координации активности костных клеток.

ОК – большие многоядерные клетки, которые участвуют в резорбции костной ткани, действуя только на минерализованную кость, не изменяя собственно матрикса костной ткани. ОБ секретируют ряд биологически активных соединений, посредством которых они влияют на процесс созревания клеток-предшественников ОК [70]. В результате чего, последние превращаются в многоядерные клетки – активные ОК.

Дифференцированные ОК принимают определенное положение на поверхности кости и развивают специализированный цитоскелет, позволяющий ему создавать изолированную полость резорбции, микросреду между ОК и костью. Микросреда созданной полости резорбции подкисляется посредством постоянной электрогенной подкачки в нее протонов. Многочисленные лизосомы везикулярной зоны ОК синтезируют и высвобождают в полость резорбции ферменты - катепсин К и матриксные металлопротеиназы, которые способствуют разрушению органического матрикса [70]. Когда резорбция проводимого участка завершена, ОК подвергаются апоптозу. Один ОК может разрушить столько кости, сколько 100 ОБ создают за это же время [7,80].

Костная ткань - это постоянно развивающаяся и обновляющаяся система, в которой происходят процессы моделирования и ремоделирования [152]. Костное моделирование – это образование новой кости, в результате чего изменяются размеры и пропорции частей скелета. Костное ремоделирование – это циклический процесс, основанный на содружественном взаимодействии двух клеточных линий: ОБ, обеспечивающих образование кости, и ОК, резорбирующих костную ткань [160,215]. Ремоделирование костной ткани складывается из нескольких последовательных этапов: активации, резорбции, реверсии, формирования и

покоя [141]. В результате скоординированных действий ОБ и ОК происходит замена старой кости новой [139,194].

Значительный прогресс в понимании костного ремоделирования был достигнут с открытием цитокиновой системы RANKL-RANK-OPG, играющей ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности ОК [154,210].

RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (NF- κ B) – лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа В – гликопротеин, продуцируемый клетками остеобластного ряда и активированными Т-лимфоцитами, принадлежащий к суперсемейству лигандов фактора некроза опухоли и являющийся главным стимулом для созревания ОК [175]. Часто RANKL называют лигандом остеопротегина (OPGL), фактором дифференцировки ОК.

RANK – receptor activator of nuclear factor kappa B (NF- κ B) – рецептор активатора ядерного фактора каппа В - гетеротример, экспрессируемый на поверхности клеток-предшественников ОК, зрелых ОК, хондроцитов, дендритных клеток и трофобластов [173].

OPG (osteoprotegerin) - остеопротегерин – это растворимый рецептор для RANKL, синтезируемый ОБ, а также клетками стромы, эндотелиальными клетками сосудов и В-лимфоцитами. Секреция OPG контролируется многими факторами: интерлейкином-1, фактором некроза опухоли, трансформирующим фактором роста β , витамином D, простагландином E_2 .

Молекулярная основа межклеточного взаимодействия RANKL-RANK-OPG может быть представлена следующим образом. Предшественники ОК экспрессируют 2 важных фактора транскрипции: c-fms, NF- κ B [234]. RANKL, экспрессированный на поверхности ОБ, связывается с RANK, который расположен на мембранах клеток-предшественников ОК и индуцирует процесс дифференцировки и активации ОК. OPG действует как эндогенный рецептор-ловушка для RANKL, блокируя его взаимодействие с RANK, и таким образом угнетает формирование зрелых многоядерных

клеток ОК, нарушая процесс остеокластогенеза, понижая активность резорбции костной ткани [160,251]. Таким образом, функция OPG заключается в понижении или значительном «выключении» эффектов, обусловленных RANKL.

Регулирование костного моделирования осуществляется как местными факторами, продуцируемыми непосредственно костными клетками, так и системными. Системные регуляторы включают: паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин D, кальцитонин, соматотропный гормон, тироксин, глюкокортикоиды, эстрогены. Что касается местного регулирования, то было идентифицировано большое количество цитокинов и факторов роста - инсулиноподобный фактор роста, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста β .

1.1.2. Кальциевый гомеостаз и его регуляция

Са – это жизненно необходимый макроэлемент человеческого организма, принимающий участие в регуляции важнейших физиологических и биохимических процессов. Это один из основных структурных элементов костной ткани [68]. Помимо этого, Са принимает участие в регуляции проницаемости и целостности клеточных мембран, внутриклеточных реакциях, в нервной проводимости и мышечных сокращениях, в поддержании тонуса симпатической и парасимпатической центральной нервной системы, в процессах свертывания крови, в поддержании стабильной сердечной деятельности (сокращение, расслабление миокарда и мышечной системы сосудов, электрическая активность проводящих путей сердца), влияет на функцию эндокринных желез и является внутриклеточным мессенджером в действии ферментов и гормонов [14,18,39]. Са участвует в обеспечении почечных канальцевых механизмов концентрации мочи, оказывает влияние на лактацию и развитие плода во время беременности, играет ключевую роль в проведении управляющих сигналов пролиферации, дифференцировки, апоптоза клеток.

Са не образуется в организме человека, он поступает с продуктами питания и питьевой водой. При этом биоусвояемость Са из пищевых продуктов составляет 30%. Суточная норма потребления Са для взрослого составляет от 800 до 1500 мг/сут и зависит от возраста пациента [48].

В организме взрослого человека в среднем содержится около 1 кг Са. Основным депо Са в организме являются кости (99% всего Са). Оставшаяся часть Са (около 1%) содержится преимущественно во внеклеточной жидкости и в меньшей степени внутри клетки, представленной в комплексе с белками и фосфолипидами клеточных мембран и мембран органелл [19].

В плазме крови Са находится в трех формах: свободный или ионизированный Са, составляющий 50% всего количества кальция; Са комплексированный с анионами - лактатом, фосфатом, бикарбонатом, цитратом - 5-15%; Са связанный с белками, преимущественно альбуминами - 40-45% [33]. Следует подчеркнуть, что ионизированный Са – это физиологически активная форма Са, которой принадлежит центральная роль в регуляции многих клеточных функций. Его концентрация в сыворотке крови строго регулируется.

Поддержание адекватного кальциевого гомеостаза обеспечивается функционированием 3 эффекторных органов – кишечника, почек и костной ткани, определяющих кальциевый баланс, и контролируется главным образом 3 гормонами - ПТГ, кальцитонином, витамином D [14,68].

ПТГ - гормон, основной функцией которого является регуляция кальциевого гомеостаза за счет механизмов обратной связи (feed back) [74].

Кальцитонин – гормон, секретируемый парафолликулярными К-клетками щитовидной железы, биологический эффект которого заключается в снижении уровня Са и фосфора в сыворотке крови. Кальцитонин ингибирует высвобождение ионизированного Са, тормозя костную резорбцию и подавляя активность ОК, способствует минерализации костей, стимулируя и иницируя активность ОБ [2,49].

1.1.2.1. Витамин D

Витамин D или кальцитриол (КЦ) является хорошо известным эндокринным регулятором кальциевого гомеостаза [150].

Термином «Витамин D» объединяют группу сходных по химическому строению (секо-стероиды) природных и синтетических форм витамина D, из них практическое значение имеют 2 природные формы: витамина D₂ и витамин D₃.

Витамин D₂ (эргокальциферол или дегидротахистерол) поступает в организм человека в относительно небольших количествах – не более 20-30% от потребности. Основными его поставщиками являются продукты из злаковых растений, рыбий жир, сливочное масло, маргарин, молоко, яичный желток и др. Витамин D₂ метаболизируется с образованием производных, обладающих сходным с метаболитами витамина D₃ действием [91].

Витамин D₃ (холекальциферол) образуется непосредственно в организме человека из предшественника – провитамина D₃ (7-дегидрохолестерина), находящегося в дермальном слое кожи в ответ на коротковолновое ультрафиолетовое облучение В-диапозона (290-315 нм) под влиянием температуры тела в результате фотохимической реакции раскрытия кольца В стероидного ядра [56,224].

Следуя литературной традиции, его называют витамином D, но на самом деле он не является собственно витамином в классическом смысле этого слова, так как: 1) витамин D не является кофактором ни одного из известных ферментов, в отличие от большинства витаминов; 2) витамин D может самостоятельно синтезироваться в организме, причем синтез его происходит из ацетата и холестерина, подобно всем стероидным гормонам; 3) синтезируясь в неактивном состоянии, витамин D проходит этапы трансформации с образованием активных метаболитов, при этом его биологическое действие проявляется вдали от места своего непосредственного образования; 4) оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами,

локализованными в ядрах клеток многих тканей и органов, проявляя себя как истинный гормон, в связи с чем и получил название D-гормон [72,168].

За счет двухступенчатой метаболизации путем реакций гидроксилирования экзогенный (поступающий с пищей или добавками) и эндогенный (синтезированный в коже) витамин D превращается в активные гормональные формы. Первая реакция гидроксилирования осуществляется преимущественно в купферовских клетках печени (до 90%) под воздействием фермента мембранного семейства цитохрома P-450 25-гидроксилазы (CYP27A1) с образованием прогормональной формы - кальцидиола (25-гидроксиколекальциферол - $25(\text{OH})\text{D}_3$). 25-гидроксиколекальциферол - это основная циркулирующая, но биологически малоактивная форма витамина D, которая может аккумулироваться в жировой и мышечной ткани, образуя депо запаса, и высвобождаться по мере необходимости [241]. Гидроксилирование в печени – это полностью субстратзависимый процесс, который не подвержен каким-либо внепеченочным регулирующим факторам [91].

Кальцидиол в комплексе с витамин-D-связывающим белком транспортируется в почки, где и происходит вторая реакция гидроксилирования при участии митохондриального фермента семейства цитохрома P-450 1α -гидроксилазы (CYP27B1) с образованием метаболически активных гормональных форм: $1\alpha,25$ -дигидроксивитамин D_3 ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; называемый также D-гормоном, кальцитриолом) и альтернативного метаболита $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [41]. В условиях дефицита Ca и фосфора в организме метаболизм $25(\text{OH})\text{D}_3$ идет по пути образования $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, основной эффект которого направлен на повышение сывороточной концентрации Ca путем усиления его абсорбции из кишечника и реабсорбции в почках, а также посредством резорбции Ca из костей.

Активные метаболиты витамина D оказывают плеiotропное действие на многочисленные физиологические процессы в организме человека, связываясь с внутриклеточными рецепторами органов мишеней, называемыми рецепторами к витамину D (VDR – vitamin D receptor). VDR

представляют собой лиганд активируемые транскрипционные факторы, принадлежащие к семейству ядерных рецепторов. КЦ обладает высоким сродством к VDR и действует как лиганд активирующий транскрипционный фактор. VDR широко распространены по всему организму, и клетки, лишенные VDR, являются скорее исключением, чем и объясняется потенциальное множество физиологических эффектов витамина D [106,138,147,240].

Интерес к витамину D в последнее время связан с ростом доказательств того, что его адекватный статус необходим для полноценного здоровья [185,250].

КЦ участвует в многочисленных физиологических и патологических процессах, происходящих в организме, но классической его функцией считается поддержание кальциевого гомеостаза, которое обеспечивается многоплановым действием витамина D на костную систему. В костной ткани КЦ стимулирует ОБ, что приводит к активации RANKL. Затем остеобластный RANKL, взаимодействуя с рецептором RANK преостеокластов, индуцирует их дифференцировку, созревание и стимулирует остеокластогенез с последующей резорбцией кости. В процессах костного ремоделирования зрелые ОК резорбируют кость, что сопровождается выделением Са и фосфора из минерального компонента (гидроксиапатита), тем самым обеспечивая поддержание уровня Са и фосфора в крови. В то же время КЦ посредством активации соответствующих генов ОБ усиливает синтез ОКЦ, остеопонтина, коллагена, необходимых для минерализации и функционирования вновь формирующейся кости [1,74]. Таким образом, биологическое действие КЦ на костную ткань заключается в стимуляции с одной стороны разнонаправленных, а с другой – взаимосвязанных процессов формирования и резорбции костной ткани, и в целом, улучшении минерализации костной ткани [166].

За счет геномных и внегеномных механизмов витамин D принимает участие в метаболизме липидов, регуляции уровня артериального давления, регулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и ангиогенез, обладает нейропротективным, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием [44].

Скелетные мышцы также являются органом-мишенью для метаболитов витамина D. Снижение мышечного тонуса увеличивает риск падений, следовательно, и остеопоротических переломов [41,119].

Дефицит витамина D - важное звено в патогенезе ОП. Большое количество проведенных клинических исследований показывает, что адекватный уровень 25-гидроксиколекальциферола в сыворотке крови повышает МПКТ, защищая от ОП и снижая риск переломов [226].

1.1.3. Современные методы оценки состояния костной ткани

1.1.3.1.Инструментальные методы диагностики

В настоящее время для неинвазивной оценки состояния костной ткани наиболее часто используют следующие технологии: DXA, костную ультрасонометрию, количественную компьютерную томографию. Помимо этого существуют методы магнитно-резонансной визуализации и компьютерной микротомографии, но они редко применимы.

DXA – это количественное исследование МПКТ, основанное на измерении степени ослабления костной тканью пучка рентгеновского излучения при линейном сканировании исследуемого отдела скелета [76,114].

Во время костной ультрасонометрии оценка состояния плотности костной ткани проводится по скорости прохождения ультразвуковой волны через кость и величине затухания ультразвуковой волны в кости. С помощью данного метода проводятся измерения на периферических костях скелета, представленных в основном компактной тканью (исключение составляет пяточная кость), в то время как при ОП наиболее страдают участки с

трабекулярной костью [8]. В настоящее время основной областью применения костной ультрасонометрии являются скрининговые исследования [51].

Количественная компьютерная томография - это метод измерения плотности костной ткани с помощью специальных программ и калибровочного фантома, основанный на использовании множественных перекрещивающихся рентгеновских лучей, которые реконструируют объемную модель распределения плотности кости на основе срезов толщиной от 1 до 2,5 мм с последующим морфометрическим анализом. Чаще всего данный метод используют при сканировании позвоночника. Количественная компьютерная томография дает возможность селективного анализа плотности кортикальной и трабекулярной кости. Однако в сравнении с DXA этот метод имеет ряд недостатков: высокая доза облучения – 100-300 мР, низкая точность (5-10%) и воспроизводимость, значительный процент погрешности при измерении костной ткани – 5-10%, высокая стоимость, относительно длительное время исследования – 10-15 минут, большая трудоемкость процесса [8,20].

Таким образом, DXA является наиболее предпочтительным методом оценки состояния костной ткани, т.к. сочетает в себе ряд важнейших качеств: позволяет определить уже 2–4% потери костной плотности, дает возможность одновременного исследования не менее двух критических участков скелета (в типичном случае - проксимальный отдел бедра и позвоночник в прямой проекции), хорошую чувствительность и специфичность, высокую точность и низкую ошибку воспроизводимости, низкую дозу облучения для пациента (1-3 мР), быстроту исследования. В настоящее время ВОЗ определила DXA в качестве «золотого стандарта» для неинвазивной диагностики ОП [63,65,78,129,157].

1.1.3.2. Биохимические маркеры ремоделирования костной ткани

Принято различать биохимические маркеры формирования и резорбции кости, характеризующие функции ОБ и ОК соответственно.

К маркерам формирования костной ткани относят: ОКЦ, карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена I типа, общую щелочную фосфатазу и ее костный изофермент, содержание которых определяют только в сыворотке крови [5,32].

Общая активность щелочной фосфатазы (ALP) складывается из следующих изоферментов: костного, печеночного, почечного, кишечного, плацентарного. Основные формы щелочной фосфатазы представлены костным и печеночным изоферментами. Помимо этого, некоторые опухоли могут продуцировать макромолекулярные формы щелочной фосфатазы. Костная щелочная фосфатаза - это гликопротеин, синтезируемый ОБ, локализующийся на клеточной мембране, экспрессия которого возрастает при активации костнообразующих клеток в условиях ускоренного костеобразования. Функция этого фермента до конца не изучена, но очевидно, он играет роль в формировании и минерализации остеоида. Патологическое повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке связано, в основном с заболеваниями костей (ОП, болезнь Педжета и др.) и печени (обструкция желчных протоков). У больных с заболеваниями гепатобилиарной системы результаты определения костной щелочной фосфатазы могут быть искусственно завышены, в связи с чем определение данного фермента в диагностике ОП рассматривается как малоспецифичный и низкочувствительный показатель [205,242].

Карбокси (C)- и аминокислотные (N)- концевые пропептиды проколлагена I типа - PICP, PINP – это большие глобулярные домены, отделяющиеся в процессе конверсии молекулы проколлагена под действием специфических проколлаген-пептидаз [174,180].

ОКЦ, известный как костный GLA-белок (BGP), представляет собой витамин К-зависимый неколлагеновый белок костного матрикса, синтезированный зрелыми ОБ. Также он может быть синтезирован одонтобластами и, в меньшей степени, гипертрофированными хондроцитами [31,152,208]. ОКЦ обладает способностью связывать Са и, следовательно, гидроксиапатит [201]. На синтез ОКЦ влияет витамин D, который непосредственно стимулирует его транскрипцию, и витамин К, регулирующий процессы карбоксилирования [209]. Несмотря на то, что большая часть синтезированного ОКЦ включается в костный матрикс, небольшая его часть поступает в циркуляцию, где и может быть проанализирована. Содержание сывороточного ОКЦ коррелирует с гистоморфометрическими характеристиками скорости образования новой кости [23].

Интенсивность костной резорбции оценивают по уровню активности окси- и дезоксипиридинолинов, оксипролина и Са в моче, N- и С-телопептидов молекул коллагена I типа, связанных поперечными сшивками (NTx, CTx) в сыворотке крови или моче, а также тартратрезистентной кислотой фосфатазы в плазме крови. Данные маркеры представляют собой продукты деградации коллагена, образуемые в ходе резорбтивной деятельности ОК, попадающие в кровоток из зоны костной резорбции и в последующем выводящиеся с мочой [200].

Тартратрезистентная кислая фосфатаза (TRACP) – костная кислая фосфатаза - фермент секретируемый ОК и принадлежащий группе кислых фосфатаз, насчитывающих около 5 различных изоформ. Эти изоформы экспрессируются различными клетками и тканями, такими как предстательная железа, костная ткань, селезенка, тромбоциты, эритроциты и макрофаги. Все кислые фосфатазы ингибируются тартратом, за исключением 5 группы, которая поэтому называется тартрат-резистентной кислотой фосфатазой. TRACP представлена двумя субформами – 5a и 5b, из которых 5a имеет макрофагальное происхождение, и только субформа 5b

продуцируется ОК и может характеризовать их функцию. Концентрация TRAP5b повышается при прогрессирующем метастатическом поражении костей, костной локализации множественной миеломы, ОП, болезни Педжета, гиперпаратиреозе, почечной остеодистрофии [109,111,233]. Данный маркер не получил широкого распространения в диагностике ОП [121].

СТх – продукты деградации коллагена I типа, образующиеся за счет поперечного сшивания телопептидов двух α -цепей одной молекулы коллагена и спирального участка α -1 или α -2-цепи другой коллагеновой молекулы. Определение возможно как в сыворотке крови, так и в моче. СТх определяют с помощью тест - систем Cross Laps, основанных на применении двух моноклональных АТ, каждое из которых «узнает» линейные октапептиды (8АА) α -1-цепи коллагена I типа. Данный маркер предназначен для оценки активности резорбтивных процессов костной ткани, а также для мониторинга эффективности антирезорбтивной терапии при ОП и других заболеваниях скелета. СТх высокоспецифичны для костной ткани [43,202,244].

NTх - продукты деградации коллагена I типа, образующиеся за счет поперечного сшивания N-концевого телопептида одной молекулы коллагена со спиральными фрагментами другой. Этот маркер также определяют в сыворотке крови и моче с помощью иммуноферментного анализа [183].

Оксипролин (ОНPr) или гидроксипролин – это аминокислота, которая формируется в ходе посттрансляционного гидроксилирования пролина и составляет 14% аминокислотного состава зрелого коллагена. Считается, что мочевого гидроксипролин отражает костную резорбцию. Однако на его уровень могут влиять производные деградации вновь синтезированного коллагена, диета. Данный маркер считается неспецифическим маркером обмена коллагена, играющим второстепенную роль в диагностике ОП и мониторинге эффективности антирезорбтивной терапии [242].

Окси- и дезоксипиридинолины (PYR, DPYR) – это ковалентные пиридиновые связи, образующиеся между молекулами коллагена и

стабилизирующие соединительную ткань. Уровень содержания PYR, DPYR не зависит от количества вновь синтезированного коллагена, так как это продукты деградации зрелого коллагена, не подвергающиеся дальнейшей трансформации. Соотношение PYR и DPYR составляет 4:1, несмотря на это DPYR считается относительно селективным костным маркером, так как он находится только в костной ткани и в небольшом количестве в дентине, а PYR – еще в связках, сухожилиях, хрящах, сосудах. Определение PYR, DPYR возможно в сыворотке крови и моче [107].

Учитывая вышеизложенное, одним из наиболее информативных маркеров остеогенеза в настоящее время считается ОКЦ [43]. В качестве эталонного маркера резорбции костной ткани Международная ассоциация по остеопорозу (IOF) и Международная Федерация клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) рекомендуют использовать СТх [246,247].

1.1.4. Современная фармакотерапия остеопороза

Несмотря на большой выбор разрешенных препаратов, проблема фармакотерапии ОП остается весьма актуальной на сегодняшний день. Основной целью медикаментозной терапии ОП является замедление или прекращение потери костной массы, по возможности, ее прирост; снижение частоты и риска возникновения переломов; улучшение общего состояния и качества жизни больного [29,75]. Патогенетическая терапия ОП включает применение следующих групп препаратов, условно разделенных по преобладающему механизму действия: замедляющие костную резорбцию, усиливающие костеобразование, оказывающие многоплановое действие на костную ткань.

Бисфосфонаты являются мощными ингибиторами костной резорбции и на сегодняшний день рекомендованы в качестве препаратов первой линии в терапии ОП [9,26,77,135]. Это наиболее часто используемая во всем мире группа антиостеопоротических препаратов. Бисфосфонаты относятся к синтетическим аналогам пирофосфата и подразделяются на два класса: менее

активные неазотсодержащие и мощные азотсодержащие. Эти два класса имеют различные внутриклеточные мишени и молекулярные механизмы, которые приводят к торможению остеокласт-индуцированной резорбции [169,222]. В рандомизированных клинических испытаниях и многочисленных исследованиях продемонстрировано, что применение бисфосфонатов вызывает прирост МПКТ и снижает риск позвоночных и внепозвоночных переломов [127,164,206,235]. Однако их применение в клинической практике ограничивается рядом осложнений, развивающихся в ходе длительного приема данных препаратов [4]. Остеонекроз челюсти, впервые описанный в 2003 году, является серьезным побочным эффектом бисфосфонатов, который может развиваться как при пероральном, так и при внутривенном введении препарата, механизм развития которого конца не изучен [105,124,187]. Также к осложнениям терапии бисфосфонатами относят развитие фибрилляции предсердий, которое впервые было описано при назначении золендроновой кислоты в исследовании HORIZON-PFT [108]. Проведенный Sharma A. et al. (2013) анализ, включающий результаты 6 наблюдательных исследований общим числом участников 149856 человек и 6 рандомизированных контролируемых испытаний с 41375 пациентами, показал, что пероральный прием бисфосфонатов увеличивает риск развития мерцательной аритмии у пациентов ранее никогда ее не имевших, но имевших в анамнезе переломы костей. Пирофосфаты активируют каскады воспалительных реакций и меняют профиль экспрессии белков, регулирующих содержание внутриклеточного Ca, что в свою очередь повышает риск аритмии [231]. Кроме того, пероральный прием бисфосфонатов, как сообщалось, может быть связан с повышением риска рака пищевода [116,148]. Помимо этого, к нежелательным эффектам данных препаратов относят гепатотоксичность, нарушение зрения и слуховые галлюцинации, миалгии, артралгии [21,189].

Деносумаб - это первый антирезорбтивный препарат, представляющий собой полностью человеческие моноклональные антитела, обладающие

высокой степенью аффинности к RANKL. Он предотвращает взаимодействие RANKL с RANK на предшественниках ОК, в результате чего происходит подавление дифференцировки и активности последних [59,126,179]. Таким образом, связываясь с RANKL, деносумаб имитирует физиологическую функцию OPG [184]. Деносумаб, при сравнении с бисфосфонатами, не менее эффективен в повышении МПКТ бедра и позвоночника [229]. Однако, как и для бисфосфонатов, для него характерно такое серьезное осложнение как остеонекроз челюсти [190,238]. Высокая стоимость может также ограничивать его использование.

Ранелат стронция – это весьма эффективный антиостеопоротический препарат, одновременно воздействующий на процессы формирования и резорбции костной ткани. Он снижает костную резорбцию посредством подавления дифференцировки преостеокластов в зрелые ОК, в результате снижая активность последних, и стимулирует костеобразование, способствуя образованию преостеобластов и увеличивая активность ОБ [110,192]. Ранелат стронция эффективно снижает риск вертебральных и периферических переломов, улучшает костную массу и прочность кости, что было продемонстрировано в долгосрочных клинических исследованиях (SOTI, TROPOS) [120]. Однако в результате терапии ранелатом стронция были выявлены весьма негативные последствия, такие как тромбоз глубоких вен и DRESS-синдром [219]. DRESS синдром (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom) – это медикаментозный синдром гиперчувствительности тяжелой степени, характеризующийся выраженными кожными высыпаниями, эозинофилией, лимфаденопатией и системными поражениями, такими как гепатит, интерстициальный нефрит, интерстициальные поражения легких. Чаще всего DRESS-синдром развивается спустя 3–6 недель после начала лечения. Коэффициент смертности, как правило, оценивается в пределах от 8 до 10% [182,199].

Заместительная гормональная терапия женскими половыми гормонами в лечении ОП в настоящее время является предметом дискуссий, т.к.

результаты многочисленных клинических исследований далеко неоднозначны [156]. Установлено, что заместительная гормональная терапия, подавляя резорбтивную активность костной ткани, предотвращает ухудшение качества кости и снижает риск остеопоротических переломов. Однако она эффективна для профилактики ОП, а не для его лечения, т.к. защитный эффект эстрогенов на МПКТ заканчивается в момент прекращения терапии [28]. Вместе с тем долгосрочная заместительная гормональная терапия (более 5 лет) связана с увеличением риска развития ИБС, инсульта, рака молочной железы и матки, венозными тромбозами [48,131]. Следовательно, данный вид терапии требует рационального подхода для ее назначения и взвешивания возможных преимуществ и недостатков.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов - это химически разнообразные соединения, которые не имеют стероидной структуры эстрогена, но имеют третичную структуру, которая позволяет связываться с рецепторами эстрогенов, оказывая селективное агонистическое и антагонистическое воздействие на различные ткани-мишени эстрогенов [163]. В костной ткани они действуют как агонисты эстрогенов. Препарат ралоксифен является единственным представителем данной группы, утвержденным на международном уровне для профилактики и лечения постменопаузального ОП и переломов позвоночника [195]. Однако побочные эффекты селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов включают повышенный риск фатального инсульта и венозной тромбоэмболии [177].

В последнее время в терапии ОП стали применять рекомбинантный ПТГ. В России зарегистрирован только один препарат на основе ПТГ – терипаратид (1-34 ПТГ). Данный препарат производится с помощью рекомбинантной ДНК-технологии на *E.coli* и является биологически активным N-терминальным фрагментом эндогенного человеческого ПТГ. Терипаратид оказывает анаболическое действие на костную ткань, увеличивая активность и количество ОБ и предотвращая их апоптоз [128,197]. В ряде исследований продемонстрировано, что данный препарат

увеличивает МПКТ позвоночника, проксимального отдела бедренной кости, снижает риск вертебральных переломов. Однако применение терипаратида в клинической практике весьма ограничено ввиду очень высокой стоимости лечения и ограничения (до 2-х лет) длительности применения [28].

Препараты, содержащие Са и витамин D – это относительно недорогие и безопасные при длительном приеме препараты.

Достаточное поступление в организм Са способствует поддержанию плотности костной ткани, однако монотерапия препаратами Са ассоциирована с увеличением кардиоваскулярного риска [216].

Общепризнанным фактом является то, что в развитии и прогрессировании ОП большое значение имеет дефицит витамина D. Монотерапия препаратами витамина D также не получила широкого распространения.

Наиболее часто используют комбинированную терапию - Са в сочетании с витамином D. В исследовании DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials), продемонстрировано, что прием одного витамина D в ежедневной дозе 10 мкг или 20 мкг не способствует снижению частоты переломов, а только сочетание Са и витамина D, даже при таких низких дозах витамина D (10 мкг/сут), значительно снижает риск переломов [96]. Voonen S. et al. (2007) на основании метанализа 10 рандомизированных контролируемых исследований пришли к выводу, что только прием витамина D в сочетании с Са приводит к снижению риска переломов шейки бедра [216]. Abrahamsen B. et al. (2009) также утверждают, что лечение комбинированными препаратами Са и витамина D сокращает риск перелома шейки бедренной кости и других невертебральных переломов [95].

Нередко при назначении антиостеопоротической терапии не учитывается тот факт, что остеопоротические переломы связаны не только с изменениями МПКТ, но и с ослаблением мышечной силы, нарушением устойчивости тела и походки, которые влекут за собой увеличение риска падений. Препараты Са и витамина D, в отличие от других препаратов,

применяемых в терапии ОП, обладают уникальной способностью воздействия на функции мышц и нейромышечную координацию, снижая риск падений, а следовательно, и возникновения остеопоротических переломов [89,90].

В настоящее время препараты Са и витамина D общепризнаны в качестве базисных препаратов в профилактике и лечении всех форм ОП [131].

1.2. Современные представления об этиопатогенезе хронической сердечной недостаточности

В настоящее время не существует общепринятого определения ХСН. Европейские рекомендации по диагностике и лечению ХСН определяют ХСН как патофизиологический синдром, при котором в результате заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) происходит снижение насосной функции, что приводит к дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца [36].

В национальных рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) по диагностике и лечению ХСН IV пересмотра (2012г.) ХСН определяется как нарушение структуры или функции сердца, в результате которого сердце не в состоянии удовлетворить потребности организма в кислороде при нормальном давлении наполнения сердца, и это возможно лишь ценой повышения давления наполнения сердца [50].

Несмотря на значительный прогресс современной медицины, ХСН представляет собой одну из наиболее серьезных и растущих проблем мирового здравоохранения ввиду высокой распространенности, инвалидности, смертности [113,151,158].

ХСН является исходом многих заболеваний ССС, однако наиболее распространенной ее причиной является ИБС во всех ее клинических формах [37,191,221]. Среди других причин развития ХСН следует отметить также

артериальную гипертензию, кардиомиопатии, особенно дилатационную, ревматические пороки сердца [30,196]. В нашей стране можно выделить еще 3 причины развития ХСН: хроническую обструктивную болезнь легких, сахарный диабет и перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения [82]. Также ХСН может развиваться вследствие эндокринных заболеваний, приема некоторых лекарственных препаратов, токсинов, нарушения питания, инфильтративных и прочих заболеваний [40].

По поводу классификации ХСН ведется немало споров в кардиологической среде. В настоящее время в России используют классификацию ХСН, предложенную на конференции общества ОССН и утвержденную Российским съездом кардиологов в октябре 2002 года. Для объективизации определения ФК утвержден тест 6-минутной ходьбы.

Классификация ХСН ОССН, 2002г.

Стадии ХСН (могут ухудшаться, несмотря на лечение)		Функциональные классы ХСН (могут изменяться на фоне лечения как в одну, так и в другую сторону)	
I ст	Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция ЛЖ.	I ФК	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.
IIA ст	Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов.	II ФК	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.

IIБ ст	Тяжелая стадия заболевания сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Деадаптивное ремоделирование сердца и сосудов.	III ФК	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.
III ст	Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов–мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов.	IV ФК	Невозможность выполнить какую–либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

Патогенез ХСН представляет собой многофакторный процесс, в основе которого лежит снижение насосной функции сердца, обусловленное развитием сложного каскада нейрогуморальных, гемодинамических и иммунологических реакций.

Согласно современной нейрогуморальной теории патогенеза ХСН, доказавшей свою состоятельность на практике, одним из ключевых моментов развития и прогрессирования ХСН является длительная гиперактивация нейрогуморальных систем.

Снижение насосной функции сердца, определяющееся эффективностью его систолической и диастолической функций [12], ведет к активации нейрогуморальных систем – ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой, что носит адаптивно-компенсаторный характер на начальном этапе развития ХСН. В результате слаженной работы данных систем на адаптивно-компенсаторном этапе происходит повышение насосной функции сердца, увеличение преднагрузки, поддержание оптимального уровня АД и перфузии жизненно важных органов. Однако со

временем кратковременная компенсаторная активация данных систем переходит в хроническую. В результате длительной активации нейрогуморальных систем происходит ряд процессов, которые нивелируют положительные моменты их активации и способствуют прогрессированию ХСН [61,112].

В последние годы стало известно, что помимо гиперактивации нейрогуморальных систем, в прогрессировании ХСН определенную роль играют иммунная активация и системное воспаление [35,220,223].

Действительно, воспалительный синдром наблюдается практически у всех пациентов с ХСН [143], о чем свидетельствует высокий уровень в крови провоспалительных цитокинов, степень подъема которых коррелирует с тяжестью ХСН. Хотя точный механизм системного воспаления неизвестен, большое количество исследований демонстрирует, что воспаление играет важную роль в развитии и прогрессировании ХСН, и влияет не только на функцию миокарда, но и на другие органы, т.о. активно участвуя в полной манифестации комплексного синдрома – ХСН [15,204]. Некоторые авторы вообще рассматривают повышение синтеза провоспалительных цитокинов не как следствие, а изначальную причину развития и прогрессирования ХСН [69].

Эндотелиальная дисфункция, привлекающая к себе внимание многих исследователей в последнее время, также является одним из ключевых звеньев патогенеза ХСН [11,193].

Широко изучаются и генетические аспекты формирования и развития ХСН, раскрытие роли которых будет способствовать наилучшему пониманию патогенеза ХСН.

Таким образом, современная модель патогенеза, представляющая собой результат сложных взаимодействий нейрогуморальных, иммунологических и гемодинамических механизмов, аккумулирует в себе все перечисленные выше теории на основе их взаимодополнения и доказывает, что развитие ХСН происходит по единым патофизиологическим законам вне зависимости от этиологии и повреждения [10].

Представление о единстве и непрерывности патофизиологических механизмов развития ХСН от предболезни (наличие одного или нескольких факторов риска) до клинически выраженных финальных стадий прогрессирования ХСН привело к формированию понятия сердечно-сосудистого континуума, которое впервые сформулировали V. Dzau и E. Braunwald в 1991 году [82]. Сердечно-сосудистый континуум (от английского «continuous» - постоянный, непрерывный) представляет собой непрерывную последовательность взаимосвязанных изменений в ССС от воздействия факторов риска до развития терминального поражения сердца с развитием ХСН и смертельного исхода [13,55].

1.3. Общность патогенеза остеопороза и хронической сердечной недостаточности

В последнее время в зарубежной и отечественной литературе широко обсуждается вопрос общности патогенетических аспектов ОП и ССЗ [218]. На самом деле, связь между ними существует не только в процессе старения. Недавние исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ХСН отмечаются частые остеопоротические переломы [230,245].

Сейчас широко обсуждается значение дефицита витамина D в развитии сердечно-сосудистой патологии [97,186,212,213]. В исследовании Framingham Offspring в течение среднего периода наблюдения (5,4 лет) отмечалось, что низкий уровень 25(ОН)D был связан с развитием ССЗ. В другом перекрестном исследовании NHANES (2000-2004) дефицит витамина D был связан с увеличением распространенности ИБС, сердечной недостаточности, заболеваний периферических сосудов. В этой работе была продемонстрирована сильная связь между гиповитаминозом D и ключевыми факторами риска ССЗ (гипертония, диабет, избыточный вес, гипертриглицеридемия) [168,172]. Scragg et al. сообщили, что существует обратная зависимость между уровнем 25(ОН)D и инфарктом миокарда (ИМ) [104].

Каким образом витамин D влияет на развитие ССЗ до конца не ясно. Однако существует несколько гипотез защитного эффекта витамина D. В частности, витамин D является одним из отрицательных регуляторов гормона ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ренина [198,239]. Витамин D может воздействовать непосредственно на миокард, влияя на гипертрофию миоцитов. Свидетельством этого является гипертрофия миокарда, развивавшаяся у мышей, нокаутированных VDR [104].

Известна роль витамина D в развитии атеросклероза. Витамин D ингибирует производство нескольких провоспалительных Th1 цитокинов и в то же время стимулирует эффекты, опосредованные Th2-лимфоцитами, которые обладают антиатерогенным действием [101,103].

Витамин D связан не только с множеством путей, которые регулируют на ранней стадии атерогенез, но и с кальцификацией артерией [117,171].

Кальцификация сосудов является четко определенным независимым фактором риска ССЗ и повышения смертности [162,217]. Недавние исследования подтвердили корреляцию между ОП и кальцификацией сосудов [253], а также повышенный риск ССЗ у пациентов с ОП.

Основные успехи в нашем понимании патофизиологии ОП и кальцификации сосудов показывают, что эти два процесса имеют общие патогенетические механизмы. Раньше считалось, что кальцификация сосудов – это пассивный дистрофический обызвествляющий процесс, в результате которого происходит отложение Са и фосфата в стенку сосуда. Однако недавние исследования показали, что кальцификация сосудов – весьма регулируемый процесс, напоминающий процесс остеогенеза, с участием различных клеток, белков и цитокинов, которые приводят к минерализации ткани [118,125,232,236]. Многие элементы костной ткани, такие как остеопонтин, ОКЦ, матричный GLA-белок, остеоонектин, OPG, костные морфогенетические белки, RANKL, воспалительные цитокины, коллаген I типа были обнаружены в кальцифицированных атеросклеротических бляшках [102,207,227,243].

Связь между витамином D и ССЗ также можно объяснить гипополипидемическим действием витамина D [165,167]. Помимо этого витамин D улучшает гликемический контроль и увеличивает секрецию ПТГ, который способствует изменениям в сосудистой системе [172]. Также витамин D оказывает непосредственное влияние на синтез эстрогенов, положительное влияние которых на ССС и атеросклероз известно [99].

Помимо дефицита витамина D, хочется выделить и другие моменты общности ОП и ССЗ. Воспаление играет также определенную роль в патогенезе ОП и ХСН. Наблюдаемая при ХСН гиперпродукция провоспалительных цитокинов оказывает на миокард свое действие за счет следующих механизмов: отрицательного инотропного эффекта, ремоделирования сердца с развитием необратимой дилатации полостей и гипертрофии кардиомиоцитов, нарушения эндотелийзависимой дилатации артериол, усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры [15,35].

Провоспалительные цитокины стимулируют остеокластогенез и остеокласт-опосредованную резорбцию [38].

В многочисленных работах подчеркивается сходство патогенеза ОП и артериальной гипертензии. Так, например, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, с одной стороны, вызывает вазоконстрикцию микроциркуляторного русла за счет влияния на локальный кровоток и кровоснабжение костной ткани, а с другой - оказывает непосредственное влияние на выработку ангиотензина II, непосредственно стимулирующего пролиферацию ОК и увеличивающего уровень эндотелина-1 [18].

Несмотря на имеющиеся доказательства тесной связи между метаболизмом костей и ССС, остается ряд дискуссионных вопросов, требующих дальнейшего изучения и обсуждения, что и обусловило причину выбранной темы исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая клиническая характеристика больных

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, располагающейся на базе клинической больницы СОГМА.

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), находящихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении клинической больницы СОГМА, из которых мужчин – 59 (средний возраст - $66,78 \pm 1,43$ лет), женщин – 55 (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.

Контрольную группу (КГ) составили 34 практически здоровых человека, идентичных по полу и возрасту обследованным больным (средний возраст – $64,56 \pm 1,72$ лет), которые соматически были практически здоровы и не имели ранее заболеваний ССС, из них мужчин – 16 (средний возраст - $65,42 \pm 2,04$ лет), женщин – 18 (средний возраст – $63,75 \pm 2,79$ лет).

Распределение больных с проявлениями ХСН по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных с хронической сердечной недостаточностью по полу и возрасту

Возраст (лет)	Больные с ХСН			
	Мужчины		Женщины	
	Абс.	%	Абс.	%
46-60	16	14	10	8,8
61-89	43	37,7	45	39,5
Всего	59	51,7	55	48,3

Диагноз ХСН выставлялся в соответствии с классификацией ХСН 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.

Распределение больных по стадии и степени ХСН представлено в таблице 2.

Таблица 2

**Распределение больных по стадии и функциональному классу
хронической сердечной недостаточности**

Стадия	ФК	46-60 лет		61-89 лет	
		Муж.(n)	Жен. (n)	Муж.(n)	Жен. (n)
ХСН II А	II	6	8	11	9
	III	3	2	15	24
ХСН II Б	III	7	0	17	12

n - число обследованных

Таким образом, 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 ИМ в анамнезе (постинфарктный кардиосклероз) - у 37 (32,5%), различные формы нарушений ритма сердца – у 46 (40,4%).

В результате проведенного эхокардиографического исследования 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.

В зависимости от длительности сердечно-сосудистой патологии больные были разделены на 2 группы. В таблице 3 представлено распределение больных по длительности основного заболевания.

Таблица 3

Распределение больных по длительности основного заболевания

Длительность основного заболевания	Число больных с ХСН	
	Абс.	%
До 10 лет	45	39,5
Более 10 лет	69	60,5

Основными жалобами больных при поступлении были: одышка при физической нагрузке и в покое, отеки, боль в области сердца сжимающего, давящего характера, учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца, головная боль, головокружение, кашель, тяжесть в правом подреберье.

Распределение клинических проявлений у обследуемых пациентов с ХСН представлено в таблице 4.

Таблица 4

**Распределение клинических проявлений у обследуемых пациентов
с хронической сердечной недостаточностью**

Основные жалобы	Больные с ХСН	
	Абс.	%
одышка	114	100
отеки	36	31,6
боль в области сердца	88	77,2
учащенное сердцебиение	53	46,5
перебои в работе сердца	46	40,4
головная боль, головокружение	89	78,1
кашель	26	22,8
тяжесть в правом подреберье	18	15,8

В ходе обследования у 92 человек (80,7%) была диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) различной степени тяжести. ДЭП II степени была выявлена у 81 человека (88%), ДЭП III степени - у 11 человек (12%). Больные предъявляли жалобы на шаткость и головокружение при ходьбе, ухудшение координации движений, снижение памяти, умственной активности, способности концентрации.

В соответствии со стандартами лечения ХСН [50] использовалась традиционная медикаментозная терапия, включающая следующие 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.

На основании результатов обследования пациенты с ХСН II А стадии, у которых по данным остеоденситометрии был выявлен остеопенический синдром (Т-критерий $\leq -1,0$ SD), были рандомизированы на 2 подгруппы: получавшие в комплексном лечении для коррекции МПКТ препарат кальцеин адванс (n=30) и не получавшие (n=30). Препарат назначался внутрь по 1 таблетке 2 раза в день во время еды на протяжении 6 месяцев. Всем больным через 1 месяц, а в дальнейшем через 3 месяца проводились общеклинические анализы крови и мочи. Спустя полгода пациентам проводилось повторное остеоденситометрическое обследование и определение маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови.

2.2. Методы исследования

Всем пациентам было проведено комплексное обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, объективных данных, клинические и биохимические анализы крови и мочи, ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ внутренних органов, рентгенографию органов грудной клетки, остеоденситометрию. Больные были консультированы неврологом, офтальмологом, гинекологом.

Для оценки состояния костной ткани изучались: МПКТ, маркеры костного метаболизма в сыворотке крови - ОКЦ, СТх. Состояние

кальциевого гомеостаза оценивали по уровню содержания общего Са в сыворотке крови и одного из регуляторов кальциевого обмена, а именно витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови. Определение маркеров костного метаболизма (ОКЦ и СТх) и витамина D в сыворотке крови осуществляли при помощи иммуноферментного анализатора «1420 Multilabel Counter Victor²» через внешний персональный компьютер «Samsung». Кровь для исследования ОКЦ, СТх, витамина D у больных и лиц КГ брали утром натощак с 8.00 до 9.00, центрифугировали, отделяли сыворотку, хранили при температуре -20°C. Структурно-функциональные параметры ЛЖ и аорты оценивали по данным эхокардиографического исследования.

2.1. Исследование минеральной плотности костной ткани

Изучение МПКТ у всех обследованных было проведено с помощью DXA на аппарате GeLunar DPX, США. Денситометрию проводили в переднезадней проекции поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с обеих сторон.

При сканировании поясничного отдела позвоночника пациент находился в положении лежа на спине, срединная сагиттальная плоскость тела была перпендикулярна плоскости стола и соответствовала средней линии деки. Для выпрямления поясничного лордоза нижние конечности были согнуты в коленных и тазобедренных суставах, под ноги подкладывали поддерживающий куб так, что бедра пациента находились под углом 60-90° к плоскости стола. Исследование проводилось в каудально-краниальном направлении.

При сканировании проксимального отдела бедренной кости пациент также находился в положении лежа на спине, срединная сагиттальная плоскость тела была перпендикулярна плоскости стола и соответствовала средней линии деки. Конечности были отведены так, чтобы диафизы бедренных костей были параллельны центральной линии стола и повернуты кнутри на 15-20°, фиксация осуществлялась с помощью специального

приспособления, подошвенные поверхности стоп были перпендикулярны поверхности стола. Исследование проводили с обеих сторон по направлению от диафиза к шейке бедренной кости.

При обработке результатов компьютер в автоматическом режиме вычислял площадь проекции исследуемого участка (Area, cm^2) и содержание костного минерала (Bone Mineral Content – BMC, г), на основе которых рассчитывался еще один клинически значимый параметр – минеральная плотность кости (Bone Mineral Density – BMD, г/см²). $\text{BMD} = \text{BMC} / \text{Area}$. Также компьютер осуществлял сравнение полученных результатов с данными референсной базы и проводил их оценку. Костная масса оценивалась в процентах от нормативных показателей лиц соответствующего пола и возраста и в процентном отношении к пиковой костной массе соответствующего пола. Наряду с процентным показателем рассчитывался параметр SD (standard deviation) – стандартное отклонение от соответствующего норматива: Z-критерий от возрастной нормы и T-критерий от пика костной массы.

Оценка состояния костной ткани проводилась с учетом минимальной величины T-критерия. Дополнительно в группе мужчин до 50 лет и женщин до наступления менопаузы учитывался Z-критерий. 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 [47,132,170]. Поясничные позвонки L1-L4 являлись областью интереса в позвоночнике; шейка бедра, область Варда, вертел – областью интереса в бедренной кости.

2.2. Исследование кальциевого гомеостаза

Исследование общего Са осуществлялось по стандартным методикам на биохимическом анализаторе Furuno CA-400.

Определение содержания витамина D в сыворотке крови осуществлялось при помощи набора 25-Hydroxy Vitamin D EIA фирмы «IDS» (Великобритания). Данный тест основан на методе иммуноферментного анализа, в котором количественно определяются 25(OH)D и другие гидроксированные метаболиты в сыворотке и плазме. Калибраторы, контроли и образцы разводили биотинилированным 25(OH)D. В ходе реакции калибраторов, контролей и образцов 25(OH)D конкурировал с биотинилированным 25(OH)D за места связывания на высокоспецифичных овечьих анти-25(OH)D антителах, сорбированных в лунках планшета в течение 2-х часов при комнатной температуре. После аспирации реагента и промывки в планшет добавляли пероксидазу хрена, конъюгированную с авидином, формировался комплекс, количественно определяемый далее в ходе инкубации с субстратом ТМБ. Интенсивность развившейся окраски обратно пропорциональна содержанию 25(OH)D в стандарте/образце/контроле. По результатам измерения контролей производили построение калибровочной кривой, концентрация 25(OH)D в образцах определялась с использованием данной кривой.

Процедура анализа складывалась из следующих этапов. Сначала в промаркированные пробирки вносили по 25 мкл каждого калибратора, контроля или образца и добавляли по 1 мл 25-D биотинового раствора во все пробирки и перемешивали в течение 25 минут. Затем добавляли 200 мкл каждого разбавленного калибратора, контроля или образца в соответствующие ячейки сорбированного планшета в дублях и после инкубировали 2 часа при температуре 18-25°C. Далее промывали стрипы 3 раза промывочным раствором. После добавляли 200 мкл ферментного конъюгата во все ячейки и опять инкубировали в течение 30 минут при температуре 18-25°C, а потом вновь промывали стрипы 3 раза. Затем

добавляли во все ячейки по 200 мкл ТМБ субстрата и инкубировали в течение 30 минут при температуре 18-25°C. Реакцию останавливали добавлением 100 мкл стоп-раствора (H_2SO_4) во все ячейки. Определение оптической плотности проводили при длине волны 450 нм с референс-длиной волны 650 нм в течение 30 минут после добавления стоп-реагента.

2.3. Определение показателей костного метаболизма

Определение ОКЦ в сыворотке крови осуществляли при помощи тест-системы N-MID Osteocalcin ELISA фирмы «IDS» (Великобритания), которая предназначена в качестве показателя активности ОБ. Принцип метода основан на использовании двух высокоспецифических моноклональных антител (Mabs) к человеческому ОКЦ. Одни антитела распознают среднюю часть (аминокислотный фрагмент 20-29) полипептида, захватывая его, а другие, конъюгированные с пероксидазой, узнают N-терминальную область (аминокислотные остатки 10-16). Дополнительно к интактному ОКЦ (1-49) детектируется N-концевой - средний фрагмент (1-43).

Методика включала в себя несколько этапов. Сначала готовили раствор антител путем добавления по 10 мл разбавителя конъюгата к конъюгату антител с пероксидазой и биотинилированным антителам, после чего растворы двух конъюгатов перемешивали в равных объемах. Затем вносили по 20 мкл стандартов (cal 0-5), контролей (ctrl 1-2), образцов в соответствующие ячейки, добавляли по 150 мкл раствора антител и инкубировали 120 ± 5 мин при комнатной температуре (18-22°C) без встряхивания. После промывали стрипы 5 раз. Далее в каждую ячейку вносили 100 мкл хромогенного субстрата и инкубировали в течение 15 ± 2 минуты в темноте при комнатной температуре (18-22°C) без встряхивания, заклеив стрипы пленкой. Затем останавливали цветную реакцию добавлением 100 мкл стоп-раствора (H_2SO_4) во все ячейки. Измерение оптической плотности проводили в течение двух часов при длине волны 450 нм с референс-длиной волны 650 нм.

Определение СТх, образующихся при деградации коллагена I типа, в сыворотке крови осуществляли при помощи тест-системы Serum CrossLapsTM ELISA фирмы «IDS» (Великобритания), предназначенной для оценки степени резорбции костной ткани. Сущность метода основана на использовании двух высоко специфических моноклональных антител к аминокислотной последовательности ЕКАНД- β -GGR, где остаток аспарагиновой кислоты β -изомеризован. Чтобы получить специфический сигнал в системе Serum CrossLapsTM ELISA, две цепи ЕКАНД- β -GGR должны быть перекрестно связаны.

Процедура метода включала в себя следующие этапы. Сначала готовили раствор антител, смешав растворы из флаконов с биотинилированными антителами, конъюгатом пероксидазы с антителами и буфером для инкубации в соотношении 1+1+100. Затем вносили по 50 мкл стандартов (cal 0-5), контролей (ctrl 1-2) и образцов в соответствующие ячейки, добавляли по 150 мкл раствора антител и инкубировали 120 ± 5 мин при комнатной температуре ($18-22^\circ\text{C}$) при встряхивании (300 об/мин). После промывали стрипы 5 раз. Далее в каждую ячейку вносили 100 мкл хромогенного субстрата и инкубировали в течение 15 ± 2 минуты в темноте при комнатной температуре ($18-22^\circ\text{C}$) и встряхивании (300 об/мин), заклеив стрипы пленкой. Затем останавливали цветную реакцию добавлением 100 мкл стоп-раствора (H_2SO_4) во все ячейки. Измерение оптической плотности проводили в течение двух часов при длине волны 450 нм с референс-длиной волны 650 нм.

2.4. Определение дистанции шестиминутной ходьбы

Данный метод позволяет оценить толерантность пациента к физическим нагрузкам. Принцип метода заключался в следующем: перед больным ставилась задача пройти по размеченному больничному коридору в приемлемо быстром для него темпе как можно большую дистанцию за 6 минут. Пациентам разрешалось останавливаться и отдыхать во время теста,

ходьбу они возобновляли, когда считали это возможным. Эта пауза, естественно, включалась в 6 минут. По истечении 6 минут регистрировали пройденное расстояние. По этой цифре определяли ФК: если пройдено более 551 метра - это отсутствие ХСН, 426-550 м — I ФК ХСН (по NYHA), 301-425 м - II ФК, 151-300 м - III ФК, при дистанции <150 м - IV ФК.

2.5. Оценка клинического состояния при хронической сердечной недостаточности

Для мониторинга состояния больных использовали шкалу оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) (модификация В.Ю. Мареева, 2000) [53]:

1. Одышка: 0 – нет, 1 – при нагрузке, 2 – в покое
2. Изменился ли за последнюю неделю вес: 0 – нет, 1 – увеличился
3. Жалобы на перебои в работе сердца: 0 – нет, 1 – есть
4. В каком положении находится в постели: 0 – горизонтально, 1 – с приподнятым головным концом (+2 подушки), 2 – 1+ночные удушья, 3 – сидя
5. Набухшие шейные вены: 0 – нет, 1 – лежа, 2 – стоя
6. Хрипы в легких: 0 – нет, 1 – нижние отделы (до 1/3), 2 – до лопаток (до 2/3), 3 – над всей поверхностью легких
7. Наличие ритма галопа: 0 – нет, 1 – есть
8. Печень: 0 – не увеличена, 1 – до 5 см, 2 – более 5 см
9. Отеки: 0 – нет, 1 – пастозность, 2 – отеки, 3 – анасарка
10. Уровень САД: 0 – >120, 1 – (100–120), 2 – <100 мм рт. ст.

Оценка ШОКС. Во время осмотра больному задавали вопросы и проводили исследования соответственно пунктам от 1 до 10. В карте отмечали число баллов, соответственно ответу, которое в итоге суммировали. Всего максимально больной мог набрать 20 баллов (критическая ХСН); 0 баллов – полное отсутствие признаков ХСН.

По ШОКС баллы соответствуют: I ФК ≤ 3 баллов; II ФК 4–6 баллов; III ФК 7–9 баллов; IV ФК > 9 баллов.

2.6. Исследование структурно-функциональных параметров левого желудочка и аорты

Всем обследуемым выполнено стандартное эхокардиографическое исследование на аппарате Toshiba Xario. Морфометрические показатели сердца и функцию миокарда ЛЖ оценивали из стандартных доступов в положении больного на левом боку с применением В, М-режимов, доплерографии. Измерения, расчеты, оценку камер сердца и магистральных сосудов проводили по общепринятым методикам с использованием рекомендаций Европейской и Американской ассоциации эхокардиографии [46].

Морфометрия включала следующие параметры: размер левого предсердия, толщина стенок ЛЖ (межжелудочковой перегородки и задней стенки), конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ), конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ), размеры правых отделов.

Помимо этого также определяли индекс относительной толщины стенки ЛЖ (отношение суммы толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу к КДР ЛЖ) и индекс сферичности (отношение поперечного размера ЛЖ к продольному).

Для оценки систолической функции ЛЖ использовали показатель фракции выброса (ФВ), который вычисляли в М-режиме по формуле Teichgolz: $ФВ = КДО - КСО / КДО * 100\%$ и в В-режиме по методу Симпсона. Также проводили оценку локальной сократимости ЛЖ.

Оценку диастолической функции ЛЖ проводили по стандартной методике на основании показателей трансмитрального потока в диастолу в режиме импульсно-волнового доплера из 4-х камерной апикальной позиции [67]. При анализе доплеровского спектра потока через митральный клапан измеряли следующие показатели: скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ - V_e , скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ -

V_a , соотношение раннего и позднего наполнения ЛЖ – E/A , время изоволюметрического расслабления (IVRT), время замедления раннего диастолического наполнения (DTe). Соотношение $E/A < 1$ расценивалось как диастолическая дисфункция 1 типа, $E/A > 2$ – рестриктивный тип, $E/A > 1,1$ и $< 2,0$ – псевдонормальный. Для дифференциальной диагностики псевдонормализации трансмитрального кровотока и нормальной диастолической функции проводили пробу Вальсальвы. Пробу считали положительной при уменьшении соотношения E/A более чем на 40% и восстановлением $E/A < 1$.

Измерение диаметра аорты проводили на уровне фиброзного кольца аортального клапана, синусов Вальсальвы и на уровне синотубулярного соединения, особое внимание уделялось выявлению ее кальцификации.

Характеристика функции, дисфункции, адаптивного и дезадаптивного ремоделирования сердца (М. Pfeffer в модификации Ю.Н. Беленкова) [93]:

Бессимптомная дисфункция ЛЖ (соответствует I стадии)

1. Симптомы ХСН в покое и при обычных нагрузках отсутствуют
2. Систолическая дисфункция: ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ и/или КДР ЛЖ $> 5,5$ см (индекс конечного диастолического размера (ИКДР) ЛЖ $> 3,3$ см/м²).
3. Диастолическая дисфункция: ТМЖП + ТЗСЛЖ: $2 > 1,3$ см и / или ТЗСЖ $> 1,2$ см и / или гипертрофический тип спектра трансмитрального доплеровского потока (ТМДП) ($E/A < 1,0$).
4. При этом относительная толщина стенок ЛЖ (ТМЖП + ТЗСЛЖ / КДР) не отличается от нормы и составляет $\geq 0,45$.
5. Индекс сферичности ЛЖ в систолу не отличается от нормы $< 0,70$.

Адаптивное ремоделирование ЛЖ (соответствует II A стадии)

1. Симптомы характеризуют умеренно выраженные нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения

2. Систolicеская дисфункция: ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ и/или КДР ЛЖ $> 5,5$ см + индекс сферичности ЛЖ в систолу $> 0,70$ и / или относительная толщина стенок ЛЖ $> 0,30$ и $< 0,45$.

3. Диастолическая дисфункция: ТМЖП + ТЗСЛЖ: $2 > 1,3$ см и / или ТЗСЖ $> 1,2$ см + псевдонормальный тип спектра ТМДП $E/A \geq 1,1$ и $\leq 2,0$.

Дезадаптивное ремоделирование ЛЖ (соответствует II Б стадии)

1. Симптомы характеризуют выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения

2. Систolicеская дисфункция: ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ и/или КДР ЛЖ $> 5,5$ см + индекс сферичности ЛЖ в систолу $> 0,80$ и / или относительная толщина стенок ЛЖ $\leq 0,30$.

3. Диастолическая дисфункция: ТМЖП + ТЗСЛЖ: $2 > 1,3$ см и / или ТЗСЖ $> 1,2$ см + рестриктивный тип спектра ТМДП $> 2,0$.

2.5. Статистическая обработка результатов

Полученные результаты обрабатывали с использованием пакета программ «STATISTICA 6.1» (StatSoft, США). Статистическая обработка полученных при исследовании данных проводилась по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (M), ошибки средней арифметической (m). 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. Коэффициент корреляции проверялся на статистическую достоверность. При оценке величины коэффициента корреляции r использовались общепринятые критерии при $r < 0,4$ – связь слабая, при $0,6 < r < 0,8$ – средняя степень связи и при r в диапазоне от 0,8 до 0,95 – сильная степень связи.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1.Состояние минеральной плотности костной ткани у больных с хронической сердечной недостаточностью по данным остеоденситометрии

Остеоденситометрическое обследование было проведено 114 больным с ХСН и 34 лицам КГ. Данные состояния МПКТ в различных отделах скелета у больных с ХСН представлены в таблице 5.

Таблица 5

Минеральная плотность костной ткани у больных с хронической сердечной недостаточностью (n=114)

Область исследования	Т-критерий		
	норма	остеопения	остеопороз
Шейка бедра	39,5% (n 45)	43% (n 49)	17,5% (n 20)
Область Варда	36% (n 41)	36% (n 41)	28% (n 32)
Вертел	72,8% (n 83)	21,1% (n 24)	6,1% (n 7)
L ₁ -L ₄	43% (n 49)	39,5% (n 45)	17,5% (n 20)

n - число обследованных

На представленной таблице 5 видно, что у больных с ХСН остеопенический синдром отмечается во всех обследованных участках скелета. Анализ полученных результатов показал, что преобладание распространенности остеопенического синдрома ($T\text{-критерий} \leq -1SD$) обнаружено в области Варда (64% больных), что свидетельствует о подверженности поражению трабекулярной кости.

В таблице 6 представлены данные состояния МПКТ у лиц КГ.

Таблица 6

Минеральная плотность костной ткани у лиц контрольной группы (n=34)

Область исследования	Т-критерий		
	норма	остеопения	остеопороз
Шейка бедра	67,6% (n 23)	20,6% (n 7)	11,8% (n 4)
Область Варда	52,9% (n 18)	35,3% (n 12)	11,8% (n 4)
Вертел	88,2% (n 30)	11,8% (n 4)	0% (n 0)
L ₁ -L ₄	41,2% (n 14)	41,2% (n 14)	17,6% (n 6)

n - число обследованных

Результаты остеоденситометрического обследования 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 области Варда 64% - против 47,1%; в вертеле 27,2% - против 11,8%; в L1-L4 57% - против 58,8%. Учитывая полученные данные, можно заключить, что низкая МПКТ в группе больных, возможно, обусловлена основным заболеванием.

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.

Показатели МПКТ в различных отделах скелета у больных с ХСН представлены в таблице 7.

Таблица 7

Минеральная плотность костной ткани в различных отделах скелета у больных с хронической сердечной недостаточностью ($M \pm m$)

Область исследования	Минеральная плотность костной ткани, Т-критерий (SD)		p
	Больные с ХСН ($n=114$)	Контрольная группа ($n=34$)	
Шейка бедра	$-1,28 \pm 0,14$	$-0,66 \pm 0,23$	<0,05
Зона Варда	$-1,42 \pm 0,26$	$-0,79 \pm 0,19$	>0,05
Вертел	$0,06 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,09$	=0,1
L1-L4	$-1,12 \pm 0,20$	$-0,96 \pm 0,18$	>0,05

p - достоверность различий в сравнении с показателями КГ

n - число обследованных

По данным таблицы 7 видно, что 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: ($-1,28 \pm 0,14$ SD), КГ: ($-0,66 \pm 0,23$ SD), $p < 0,05$. Низкие показатели МПКТ в шейке бедра являются риском развития переломов. В дальнейшем для анализа состояния МПКТ у больных с ХСН были использованы данные остеоденситометрии области шейки бедра.

Из числа обследованных больных 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%).

В таблице 8 представлены данные состояния МПКТ у больных с ХСН в зависимости от стадии и ФК заболевания.

Таблица 8

**Минеральная плотность костной ткани у больных с хронической
сердечной недостаточностью в зависимости от стадии и
функционального класса заболевания**

Группа обследованных	Т-критерий (SD)	p ₁	p ₂
Больные с ХСН (n=114)	-1,28±0,14		<0,05
Стадия:			
II А (n=78)	-1,14±0,15	=0,1	=0,1
II Б (n=36)	-1,70±0,28		<0,01
ФК:			
ФК II (n=34)	-0,88±0,22	<0,05	>0,05
ФК III (n=80)	-1,45±0,17		<0,01
Стадия и ФК:			
II А ФК II (n=34)	-0,88±0,22	>0,05*	>0,05
II А ФК III (n=44)	-1,30±0,20	>0,05**	<0,05
II Б ФК III (n=36)	-1,70±0,28	<0,05***	<0,01
КГ (n=34)	-0,66±0,23		

p₁ - достоверность различий в группах обследованных больных

p₂ - достоверность различий в сравнении с показателями КГ

звездочками обозначена достоверность различий: *- между II А ФК II и II А ФК III,

** - между II А ФК III и II Б ФК III, *** - между II Б ФК III и II А ФК II

n - число обследованных

Изучение МПКТ у обследованных больных с ХСН выявило достоверное снижение показателей в сравнении с данными лиц КГ по Т-критерию: (-1,28±0,14 SD), КГ: (-0,66±0,23 SD), p<0,05.

В группе больных с ХСН II А стадии в сравнении с данными лиц КГ достоверных различий МПКТ по Т-критерию не было выявлено: (-1,14±0,15 SD), КГ: (-0,66±0,23 SD), p>0,05. Однако при сравнении МПКТ больных с ХСН II Б стадии с данными лиц КГ были выявлены достоверные различия показателей по Т-критерию: (-1,70±0,28 SD), КГ: (-0,66±0,23 SD), p<0,01. По-видимому, тяжесть ХСН влияет на состояние костной ткани у больных с ГБ в сочетании с ИБС.

В группе больных II ФК ХСН в сравнении с данными лиц КГ не выявлено достоверных различий МПКТ по Т-критерию: $(-0,88 \pm 0,22 \text{ SD})$, КГ: $(-0,66 \pm 0,23 \text{ SD})$, $p > 0,05$. Однако в группе больных III ФК ХСН в сравнении с данными лиц КГ обнаружены достоверно низкие показатели МПКТ по Т-критерию: $(-1,45 \pm 0,17 \text{ SD})$, КГ: $(-0,66 \pm 0,23 \text{ SD})$, $p < 0,01$.

При сравнении МПКТ больных с ХСН II А стадии с данными больных с ХСН II Б стадии не выявлено достоверного снижения показателей по Т-критерию: $(-1,14 \pm 0,15 \text{ SD})$, ХСН II Б стадии: $(-1,70 \pm 0,28 \text{ SD})$, $p > 0,05$. В группе больных II ФК ХСН в сравнении с данными пациентов III ФК ХСН обнаружены достоверные различия МПКТ по Т-критерию: $(-0,88 \pm 0,22 \text{ SD})$, ФК III ХСН: $(-1,45 \pm 0,17 \text{ SD})$, $p < 0,05$. Низкая физическая активность при ХСН является причиной развития остеопенического синдрома.

Сравнение МПКТ больных с ХСН II А ФК II с данными лиц КГ не выявило достоверного изменения показателей по Т-критерию: $(-0,88 \pm 0,22 \text{ SD})$, КГ: $(-0,66 \pm 0,23 \text{ SD})$, $p > 0,05$. В группе больных с ХСН II А ФК III в сравнении с данными лиц КГ отмечалось достоверное снижение МПКТ по Т-критерию: $(-1,30 \pm 0,20 \text{ SD})$, КГ: $(-0,66 \pm 0,23 \text{ SD})$, $p < 0,05$. При сравнении МПКТ в группе с ХСН II Б ФК III с данными лиц КГ также выявлено достоверное снижение показателей по Т-критерию: $(-1,70 \pm 0,28 \text{ SD})$, КГ: $(-0,66 \pm 0,23 \text{ SD})$, $p < 0,01$.

Проведен анализ состояния костной ткани в зависимости от степени тяжести ХСН. Сравнение МПКТ больных с ХСН II А ФК II с данными больных с ХСН II А ФК III не выявило достоверного различия показателей по Т-критерию: $(-0,88 \pm 0,22 \text{ SD})$, ХСН II А ФК III: $(-1,30 \pm 0,20 \text{ SD})$, $p > 0,05$. Изучение МПКТ у больных с ХСН II А ФК III в сравнении с данными лиц с ХСН II Б ФК III также не выявило достоверного различия показателей по Т-критерию: $(-1,30 \pm 0,20 \text{ SD})$, ХСН II Б ФК III: $(-1,70 \pm 0,28 \text{ SD})$, $p > 0,05$. В группе больных с ХСН II Б ФК III в сравнении с данными лиц с ХСН II А ФК II выявлены достоверно низкие показатели МПКТ по Т-критерию: $(-1,70 \pm 0,28 \text{ SD})$, ХСН II А ФК II: $(-0,88 \pm 0,22 \text{ SD})$, $p < 0,05$. Анализ результатов исследования показал, что у больных с ГБ в сочетании с ИБС достоверное

снижение МПКТ определяется у категории с более тяжелыми проявлениями ХСН.

В результате проведенного эхокардиографического исследования 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).

Данные состояния МПКТ у больных с ХСН в зависимости от типа дисфункции представлены в таблице 9.

Таблица 9

**Минеральная плотность костной ткани у больных с хронической
сердечной недостаточностью в зависимости от типа дисфункции
миокарда левого желудочка**

Группа обследованных	Т-критерий (SD)	Р	Р ₁	Р ₂	Р ₃
Больные с ХСН (n=114)					
Диастолическая дисфункция (n=45)	-0,84±0,23	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05
Систолическая дисфункция (n=23)	-1,34±0,29	=0,1			
Систолодиастолическая дисфункция (n=46)	-1,81±0,21	<0,01			
Контрольная группа (n=34)	-0,66±0,23				

р - достоверность различий в сравнении с показателями КГ

р₁ - достоверность различий между больными с диастолической дисфункцией и систолической

р₂ - достоверность различий между больными с диастолической дисфункцией и систолодиастолической

р₃ - достоверность различий между систолической дисфункцией и систолодиастолической

п - число обследованных

Как видно из таблицы 9, МПКТ достоверно ниже у больных с систолодиастолической дисфункцией миокарда ЛЖ в сравнении с показателями КГ (-1,81±0,21 SD и -0,66±0,23 SD, p<0,01), а также в сравнении с данными больных с диастолической дисфункцией (-1,81±0,21 SD и -0,84±0,23 SD, p<0,01). Можно предположить влияние

систолюдиастолической дисфункции миокарда ЛЖ на снижение МПКТ у больных с ХСН.

В таблице 10 продемонстрированы показатели состояния МПКТ в зависимости от типа дисфункции миокарда ЛЖ у больных с ХСН без включения пациентов с постинфарктным кардиосклерозом.

Таблица 10

Минеральная плотность костной ткани в зависимости от типа дисфункции миокарда левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью без включения пациентов с постинфарктным кардиосклерозом

Группа обследованных	Т-критерий (SD)	p ₁	p ₂	p ₃
Больные с ХСН (n=77)				
Диастолическая дисфункция (n=45)	-0,84±0,23	>0,05	>0,05	>0,05
Систолическая дисфункция (n=15)	-1,19±0,24			
Систолюдиастолическая дисфункция (n=17)	-1,54±0,28			

p₁ - достоверность различий между больными с диастолической дисфункцией и систолической

p₂ - достоверность различий между больными с диастолической дисфункцией и систолюдиастолической

p₃ - достоверность различий между систолической дисфункцией и систолюдиастолической

n - число обследованных

Анализ состояния МПКТ у больных с ХСН в зависимости от типа дисфункции миокарда ЛЖ без включения пациентов с постинфарктным кардиосклерозом не выявил достоверных различий (p>0,05).

Проанализированы показатели МПКТ в шейке бедра в подгруппе больных с постинфарктным кардиосклерозом в сравнении с данными лиц остальной подгруппы пациентов без ИМ в анамнезе (рисунок 1).

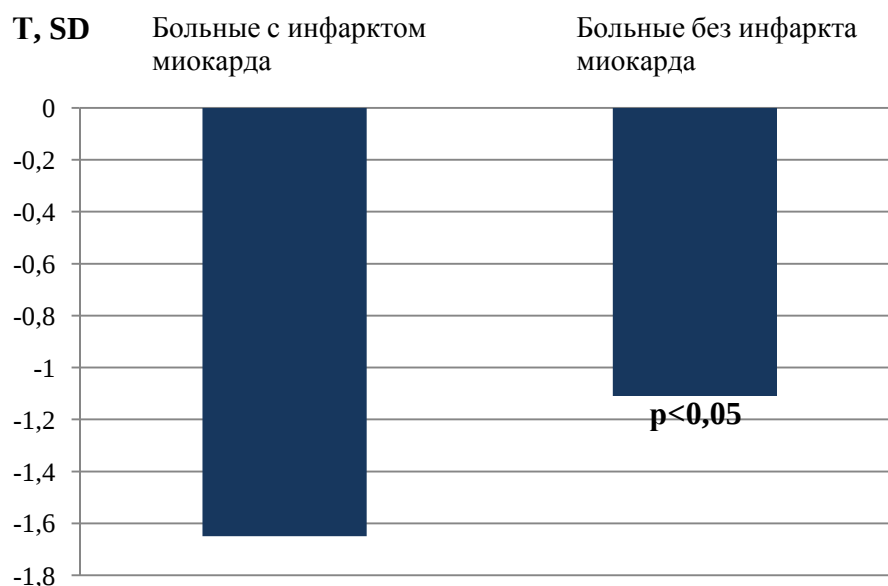


Рисунок 1. Минеральная плотность костной ткани по Т-критерию (SD) у больных с хронической сердечной недостаточностью с постинфарктным кардиосклерозом и без

У больных с постинфарктным кардиосклерозом отмечается прогрессивное снижение МПКТ в сравнении с остальной подгруппой пациентов: (-1,65±0,21 SD и -1,11±0,17 SD, $p<0,05$).

На рисунке 2 представлены данные состояния МПКТ у больных с ХСН в зависимости от пола.

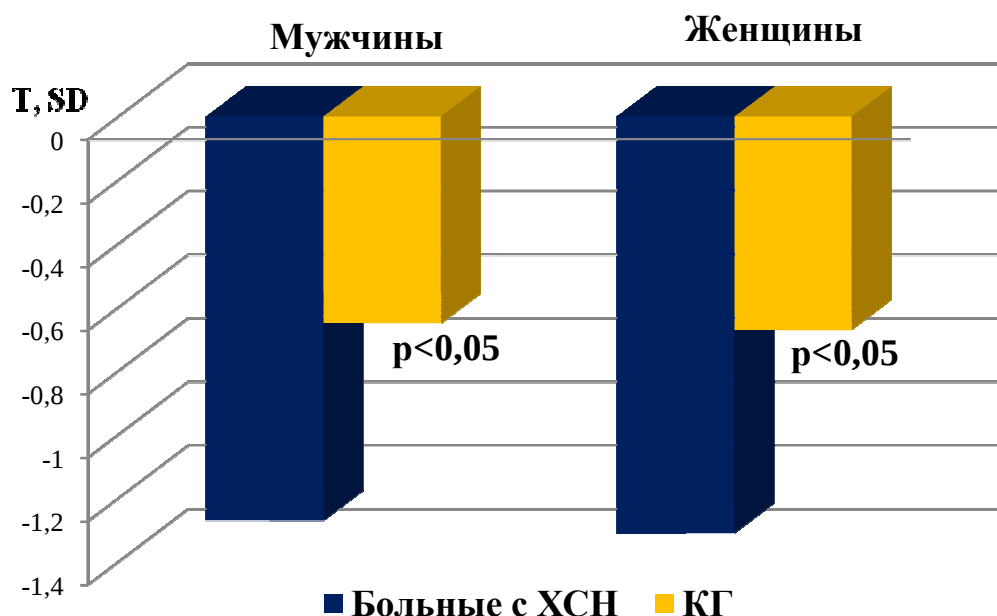


Рисунок 2. Минеральная плотность костной ткани по Т-критерию (SD) у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от пола

Дифференцированный анализ состояния МПКТ у мужчин и женщин с ХСН показал достоверное снижение МПКТ в группе обследованных женщин с ХСН в сравнении с женщинами КГ по Т-критерию: $(-1,31 \pm 0,22 \text{ SD})$, КГ: $(-0,67 \pm 0,23 \text{ SD})$, $p < 0,05$. В группе мужчин с ХСН также было выявлено достоверное снижение МПКТ в сравнении с мужчинами КГ по Т-критерию: $(-1,27 \pm 0,18 \text{ SD})$, КГ: $(-0,65 \pm 0,21 \text{ SD})$, $p < 0,05$. Однако при сравнении состояния МПКТ у мужчин и женщин с ХСН достоверного различия не было выявлено ($p > 0,05$). Следовательно, пол не влияет на МПКТ у больных с ХСН.

Одним из факторов риска ОП является возрастная потеря МПКТ, поэтому дополнительно был проведен анализ состояния плотности кости в разных возрастных группах. Данные состояния МПКТ у больных с ХСН в зависимости от возраста представлены в таблице 11.

Таблица 11

Минеральная плотность костной ткани у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от возраста

Возраст (лет)	Минеральная плотность костной ткани (Т-критерий, SD)		p	p ₁
	Больные с ХСН	Контрольная группа		
46-60	-0,71±0,23	-0,42±0,28	>0,05	<0,01
61-89	-1,46±0,16	-1,07±0,33	>0,05	

p - достоверность различий в сравнении с показателями КГ

p₁ - достоверность различий между группами больных

n - число обследованных

При сравнении МПКТ больных с ХСН в возрасте до 60 лет с данными лиц КГ соответствующего возраста не выявлено достоверных различий показателей по Т-критерию: $(-0,71 \pm 0,23 \text{ SD})$, КГ до 60 лет: $(-0,42 \pm 0,28 \text{ SD})$, $p > 0,05$. В группе больных с ХСН старше 60 лет в сравнении с КГ соответствующего возраста также не было выявлено существенных различий МПКТ по Т-критерию: $(-1,46 \pm 0,16 \text{ SD})$, КГ старше 60 лет: $(-1,07 \pm 0,33 \text{ SD})$, $p > 0,05$. В группе больных старше 60 обнаружены достоверно низкие показатели МПКТ по Т-критерию в сравнении с данными лиц моложе 60 лет $(-1,46 \pm 0,16 \text{ SD}$ и $-0,71 \pm 0,23 \text{ SD}$, $p < 0,01$).

Данные состояния МПКТ у больных с ХСН в зависимости от длительности основного заболевания представлены на рисунке 3.

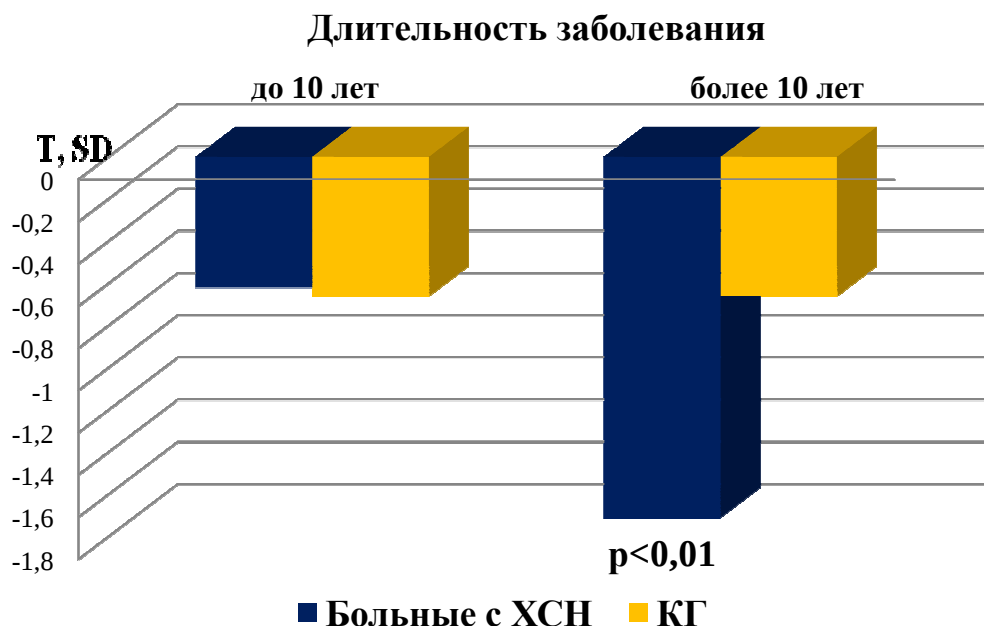


Рисунок 3. Минеральная плотность костной ткани по Т-критерию (SD) у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от длительности основного заболевания

Выявлены изменения МПКТ в зависимости от длительности сердечно-сосудистой патологии. При сравнении МПКТ больных с длительностью основного заболевания до 10 лет с данными лиц КГ достоверного различия показателей по Т-критерию не выявлено: (-0,62±0,18 SD), КГ: (-0,66±0,23 SD), $p>0,05$. У больных с длительностью основного заболевания более 10 лет в сравнении с данными лиц КГ отмечалось достоверное снижение МПКТ по Т-критерию: (-1,71±0,17 SD), КГ: (-0,66±0,23 SD), $p<0,01$. В группе больных длительностью заболевания более 10 лет обнаружены достоверно низкие показатели МПКТ по Т-критерию в сравнении с данными лиц с длительностью сердечно-сосудистой патологии менее 10 лет (-1,71±0,17 SD и -0,62±0,18 SD, $p<0,001$). По-видимому, длительность основного заболевания является одним из факторов прогрессирования остеопенического синдрома.

3.2.Состояние кальциевого гомеостаза у больных с хронической сердечной недостаточностью

3.2.1. Содержание общего Са в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью

Содержание общего Са в сыворотке крови определено у 114 больных с ХСН и 34 лиц КГ.

В таблице 12 продемонстрированы данные содержания общего Са в сыворотке крови у больных с ХСН в зависимости от стадии и ФК заболевания.

Таблица 12

Содержание общего Са в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от стадии и функционального класса заболевания

Группа обследованных	Са (ммоль/л)	p ₁	p ₂
Больные с ХСН (n=114)	2,38±0,01		>0,05
Стадия:			
II А (n=78)	2,40±0,01	<0,05	>0,05
II Б (n=36)	2,33±0,03		<0,02
ФК:			
ФК II (n=34)	2,39±0,02	>0,05	>0,05
ФК III (n=80)	2,38±0,02		>0,05
Стадия и ФК:			
II А ФК II (n=34)	2,39±0,02	>0,05*	>0,05
II А ФК III (n=44)	2,40±0,02	=0,1**	>0,05
II Б ФК III (n=36)	2,33±0,03	=0,1***	<0,02
Контрольная группа (n=34)	2,43±0,03		

p₁ - достоверность различий в группах обследованных больных

p₂ - достоверность различий в сравнении с показателями КГ

звездочками обозначена достоверность различий: *- между II А ФК II и II А ФК III,

** - между II А ФК III и II Б ФК III, *** - между II Б ФК III и II А ФК II

n - число обследованных

В группе больных с ХСН II Б стадии в сравнении с данными лиц КГ были выявлены достоверные различия содержания общего Са в сыворотке крови: (2,33±0,03 ммоль/л), КГ: (2,43±0,03 ммоль/л), p<0,02.

Сравнение содержания общего Са в сыворотке крови у больных с ХСН II А стадии с данными лиц с ХСН II Б стадии выявило достоверные различия: ($2,40 \pm 0,01$ ммоль/л), ХСН II Б стадии: ($2,33 \pm 0,03$ ммоль/л), $p < 0,05$.

При сравнении содержания общего Са в сыворотке крови у больных с ХСН II Б ФК III с данными лиц КГ выявлены достоверные различия: ($2,33 \pm 0,03$ ммоль/л), КГ: ($2,43 \pm 0,03$ ммоль/л), $p < 0,02$.

Возможно, изучаемая патология ССС является причиной нарушения кальциевого баланса в этой группе больных, что подтверждается обнаруженным достоверным различием содержания общего Са в группе больных с ХСН II А стадии и ХСН II Б стадии ($p < 0,05$), а также у больных с ХСН II Б стадии с данными лиц КГ ($p < 0,02$).

Данные показателей общего Са в сыворотке крови больных в зависимости от типа дисфункции миокарда ЛЖ представлены в таблице 13.

Таблица 13

Содержание общего Са в сыворотке крови в зависимости от типа дисфункции миокарда левого желудочка

Группа обследованных	Са (ммоль/л)	Р	Р ₁	Р ₂	Р ₃
Больные с ХСН (n=114)					
Диастолическая дисфункция (n=45)	$2,42 \pm 0,02$	$>0,05$	<0,01	$=0,1$	$=0,1$
Систолическая дисфункция (n=23)	$2,29 \pm 0,04$	<0,01			
Систолодиастолическая дисфункция (n=46)	$2,37 \pm 0,02$	$=0,1$			
Контрольная группа (n=34)	$2,43 \pm 0,03$				

р - достоверность различий в сравнении с показателями КГ

р₁ - достоверность различий между больными с диастолической дисфункцией и систолической

р₂ - достоверность различий между больными с диастолической дисфункцией и систолодиастолической

р₃ - достоверность различий между систолической дисфункцией и систолодиастолической

n - число обследованных

Как видно из таблицы 13, у больных с систолическим типом дисфункции миокарда ЛЖ обнаружены достоверные различия содержания общего Са в сыворотке крови в сравнении с данными лиц КГ ($2,29 \pm 0,04$ ммоль/л и $2,43 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,01$), а также в сравнении с группой

больных с диастолической дисфункцией ($2,29 \pm 0,04$ ммоль/л и $2,42 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,01$). Изучение содержания общего Са в сыворотке крови больных ХСН с систолидиастолическим типом дисфункции миокарда ЛЖ в сравнении с данными лиц КГ достоверных различий не выявило: ($2,37 \pm 0,02$ ммоль/л), КГ: ($2,43 \pm 0,03$ ммоль/л), $p > 0,05$. Таким образом, отмечается нарушение кальциевого гомеостаза у больных с систолической дисфункцией миокарда ЛЖ.

На рисунке 4 представлены данные содержания общего Са в сыворотке крови больных с ХСН в зависимости от пола.

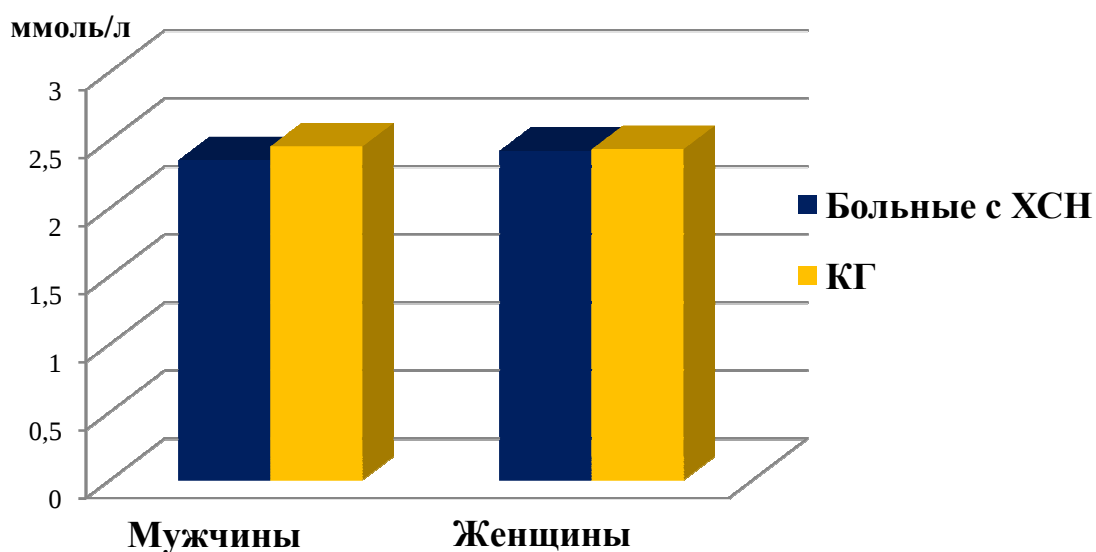


Рисунок 4. Содержание общего Са (ммоль/л) в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от пола

Как показано на рисунке 4, гендерных различий в содержании общего Са в сыворотке крови у больных с ХСН не обнаружено ($p > 0,05$).

В таблице 14 представлены данные содержания общего Са в сыворотке крови у больных с ХСН в зависимости от возраста.

Таблица 14

Содержание общего Са в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от возраста

Возраст (лет)	Са (ммоль/л)		p	p ₁
	Больные с ХСН	Контрольная группа		
46-60	$2,36 \pm 0,03$	$2,46 \pm 0,03$	$<0,02$	$>0,05$
61-89	$2,39 \pm 0,01$	$2,39 \pm 0,04$	$>0,05$	

p - достоверность различий в сравнении с показателями КГ

p₁ - достоверность различий между группами больных

n - число обследованных

В группе больных с ХСН до 60 лет концентрация общего Са в сыворотке крови в сравнении с данными лиц КГ, идентичной по возрасту, достоверно различалась: $(2,36 \pm 0,03 \text{ ммоль/л})$, КГ: $(2,46 \pm 0,03 \text{ ммоль/л})$, $p < 0,02$. Возможно, что заболевание является причиной нарушения кальциевого баланса в этой группе больных. При сравнении данных содержания общего Са в сыворотке крови больных с ХСН старше 60 лет с показателями лиц КГ старше 60 лет не выявлено достоверного различия: $(2,39 \pm 0,01 \text{ ммоль/л})$, КГ: $(2,39 \pm 0,04 \text{ ммоль/л})$, $p > 0,05$. Можно предположить, что кальциевый баланс у больных старше 60 лет поддерживается за счет компенсаторных возможностей организма.

Данные содержания общего Са в сыворотке крови у больных с ХСН в зависимости от длительности заболевания представлены на рисунке 5.

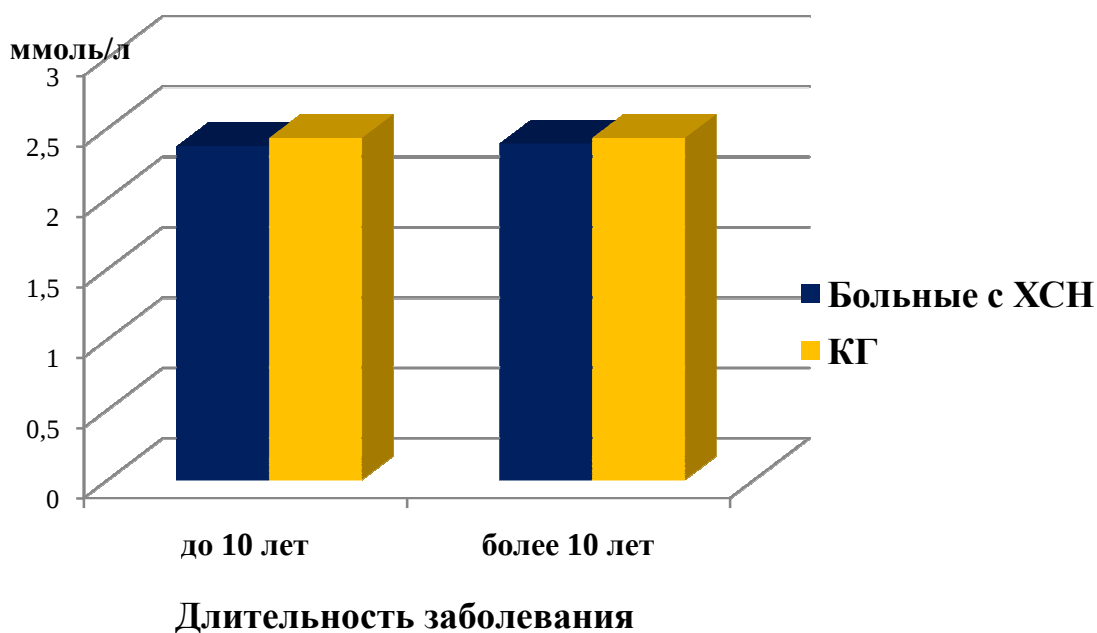


Рисунок 5. Содержание общего Са (ммоль/л) в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от длительности основного заболевания

Как показано на рисунке 5, достоверных различий в концентрации общего Са в сыворотке крови у больных ХСН с различными сроками заболевания не выявлено ($p > 0,05$). Следовательно, длительность заболевания не влияет на содержание общего Са в сыворотке крови у больных с ХСН.

Данные содержания общего Са в сыворотке крови у больных с ХСН в зависимости от минеральной плотности шейки бедра приведены в таблице 15.

Таблица 15

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

Минеральная плотность костной ткани	Са (ммоль/л)	р
Больные с ХСН (n=114)		
Остеопороз ($T \leq -2,5$ SD) (n=20)	2,39±0,02	>0,05
Остеопения ($-2,5 < T \leq -1,0$ SD) (n=49)	2,38±0,02	>0,05
Норма ($T > -1,0$ SD) (n=45)	2,37±0,03	>0,05
Контрольная группа (n=34)	2,43±0,03	

р – достоверность различий в сравнении с показателями КГ

Данные, представленные в таблице 14, демонстрируют, что уровень общего Са в сыворотке крови у больных с ХСН не изменен при различных значениях МПКТ.

В таблице 16 представлены данные содержания общего Са в сыворотке крови в зависимости от минеральной плотности шейки бедра больных с ХСН и лиц КГ.

Таблица 16

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±0,02 (n 20)	2,38±0,02 (n 49)	2,37±0,03 (n 45)
Контрольная группа	2,38±0,06 (n 4)	2,43±0,05 (n 7)	2,47±0,04 (n 23)
р	>0,05	>0,05	<0,05

р – достоверность различий в сравнении с показателями КГ

Дифференцированный анализ содержания общего Са в сыворотке крови у больных с ХСН и лиц КГ в зависимости от МПКТ показал достоверное снижение содержания общего Са в сыворотке крови у лиц с

нормальной МПКТ: $(2,37 \pm 0,03 \text{ ммоль/л})$, КГ: $(2,47 \pm 0,04 \text{ ммоль/л})$, $p < 0,05$.
Полученный результат свидетельствует о проявлении кальциевого дисбаланса уже на ранних этапах развития остеопенического синдрома у больных с ХСН.

3.2.2. Содержание витамина D в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью

Содержание витамина D в сыворотке крови определено у 114 больных с ХСН и 34 лиц КГ.

В таблице 17 представлены данные содержания витамина D в сыворотке крови у больных с ХСН в зависимости от стадии и ФК заболевания.

Таблица 17

Содержание витамина D в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от стадии и функционального класса заболевания

Группа обследованных	Витамин D (нмоль/л)	p ₁	p ₂
Больные с ХСН (n=114)	$36,73 \pm 1,55$		<0,05
Стадия:			
II А (n=78)	$37,06 \pm 1,73$	<0,05	=0,1
II Б (n=36)	$30,46 \pm 2,75$		<0,01
ФК:			
ФК II (n=34)	$38,28 \pm 2,78$	>0,05	>0,05
ФК III (n=80)	$34,57 \pm 1,81$		<0,01
Стадия и ФК:			
II А ФК II (n=34)	$38,28 \pm 2,78$	>0,05*	>0,05
II А ФК III (n=44)	$36,25 \pm 2,24$	>0,05**	>0,05
II Б ФК III (n=36)	$30,46 \pm 2,75$	<0,05***	<0,01
Контрольная группа (n=34)	$42,99 \pm 2,62$		

p₁ - достоверность различий в группах обследованных больных

p₂ - достоверность различий в сравнении с показателями КГ

звездочками обозначена достоверность различий: *- между II А ФК II и II А ФК III,

** - между II А ФК III и II Б ФК III, *** - между II Б ФК III и II А ФК II

n - число обследованных

В группе обследованных больных с ХСН в сравнении с данными лиц КГ отмечалось достоверное снижение содержания витамина D в сыворотке

крови: $(36,73 \pm 1,55 \text{ нмоль/л})$, КГ: $(42,99 \pm 2,62 \text{ нмоль/л})$, $p < 0,05$. Это указывает на гиповитаминоз D у больных с заболеваниями ССС, осложненными ХСН.

Сравнение содержания витамина D в сыворотке крови больных с ХСН II А стадии с данными лиц КГ достоверных различий не выявило: $(37,06 \pm 1,73 \text{ нмоль/л})$, КГ: $(42,99 \pm 2,62 \text{ нмоль/л})$, $p > 0,05$. При сравнении содержания витамина D в сыворотке крови больных с ХСН II Б стадии с данными лиц КГ выявлены достоверные различия: $(30,46 \pm 2,75 \text{ нмоль/л})$, КГ: $(42,99 \pm 2,62 \text{ нмоль/л})$, $p < 0,01$. Изучение содержания витамина D в сыворотке крови больных с ХСН II А стадии в сравнении с данными лиц с ХСН II Б стадии также выявило достоверные различия: $(37,06 \pm 1,73 \text{ нмоль/л})$, ХСН II Б $(30,46 \pm 2,75 \text{ нмоль/л})$, $p < 0,05$. По-видимому, тяжесть состояния влияет на концентрацию витамина D в сыворотке крови у больных с ХСН.

В группе больных II ФК ХСН в сравнении с данными лиц КГ не отмечалось достоверных различий содержания витамина D в сыворотке крови: $(38,28 \pm 2,78 \text{ нмоль/л})$, КГ: $(42,99 \pm 2,62 \text{ нмоль/л})$, $p > 0,05$. При сравнении содержания витамина D в сыворотке крови больных III ФК ХСН с данными лиц КГ выявлены достоверные различия: $(34,57 \pm 1,81 \text{ нмоль/л})$, КГ: $(42,99 \pm 2,62 \text{ нмоль/л})$, $p < 0,01$. Сравнение содержания витамина D в сыворотке крови больных II ФК ХСН с данными лиц III ФК ХСН не выявило достоверные различия: $(38,28 \pm 2,78 \text{ нмоль/л})$, III ФК: $(34,57 \pm 1,81 \text{ нмоль/л})$, $p > 0,05$. Снижение физической активности влияет на концентрацию витамина D в сыворотке крови у больных с ХСН.

В группе больных с ХСН II А ФК II в сравнении с данными лиц КГ достоверного различия содержания витамина D в сыворотке крови не выявлено: $(38,28 \pm 2,78 \text{ нмоль/л})$, КГ: $(42,99 \pm 2,62 \text{ нмоль/л})$, $p > 0,05$. При сравнении содержания витамина D в сыворотке крови у больных с ХСН II А ФК III в сравнении с данными лиц КГ также не выявлено достоверного различия: $(36,25 \pm 2,24 \text{ нмоль/л})$; КГ: $(42,99 \pm 2,62 \text{ нмоль/л})$, $p > 0,05$. В группе больных с ХСН II Б ФК III в сравнении с данными лиц КГ обнаружены

достоверные различия содержания витамина D: (30,46±2,75 нмоль/л); КГ: (42,99±2,62 нмоль/л), $p<0,01$.

Анализ содержания витамина D в сыворотке крови больных с ХСН II А ФК II в сравнении с данными обследуемых с ХСН II А ФК III достоверного различия не выявил: (38,28±2,78 нмоль/л); ХСН II А ФК III: (36,25±2,24 нмоль/л), $p>0,05$. При сравнении содержания витамина D в сыворотке крови больных с ХСН II А ФК III с данными обследуемых с ХСН II Б ФК III также не выявлено достоверного различия: (36,25±2,24 нмоль/л), ХСН II Б ФК III: (30,46±2,75 нмоль/л), $p>0,05$. В группе больных с ХСН II Б ФК III в сравнении с данными лиц с ХСН II А ФК II выявлены достоверные изменения содержания витамина D в сыворотке крови: (30,46±2,75 нмоль/л), ХСН II А ФК II: (38,28±2,78 нмоль/л), $p<0,05$. Данные результаты являются свидетельством взаимосвязи нарушений гемодинамики и содержания витамина D у больных с ХСН.

Проведен анализ содержания витамина D в сыворотке крови больных в зависимости от типа дисфункции миокарда ЛЖ. Результаты представлены в таблице 18.

Таблица 18

**Содержание витамина D в зависимости от типа дисфункции миокарда
левого желудочка**

Группа обследованных	Витамин D (нмоль/л)	Р	Р ₁	Р ₂	Р ₃
Больные с ХСН (n=114)					
Диастолическая дисфункция (n=45)	39,58±2,33	>0,05	>0,05	=0,1	>0,05
Систолическая дисфункция (n=23)	36,20±4,88	>0,05			
Систолодиастолическая дисфункция (n=46)	32,85±2,57	<0,01			
Контрольная группа (n=34)	42,99±2,62				

р - достоверность различий в сравнении с показателями КГ

р₁ - достоверность различий между больными с диастолической дисфункцией и систолической

р₂ - достоверность различий между больными с диастолической дисфункцией и систолодиастолической

р₃ - достоверность различий между систолической дисфункцией и систолодиастолической

n - число обследованных

У больных ХСН с систолодиастолическим типом дисфункции миокарда ЛЖ в сравнении с данными лиц КГ были выявлены достоверно низкие показатели содержания витамина D в сыворотке крови: $(32,85 \pm 2,57$ нмоль/л), КГ: $(42,99 \pm 2,62$ нмоль/л), $p < 0,01$. Систолодиастолическая дисфункция миокарда ЛЖ у больных с ХСН, возможно, влияет на концентрацию витамина D в сыворотке крови.

На рисунке 6 представлены данные содержания витамина D у больных с ХСН в зависимости от пола.

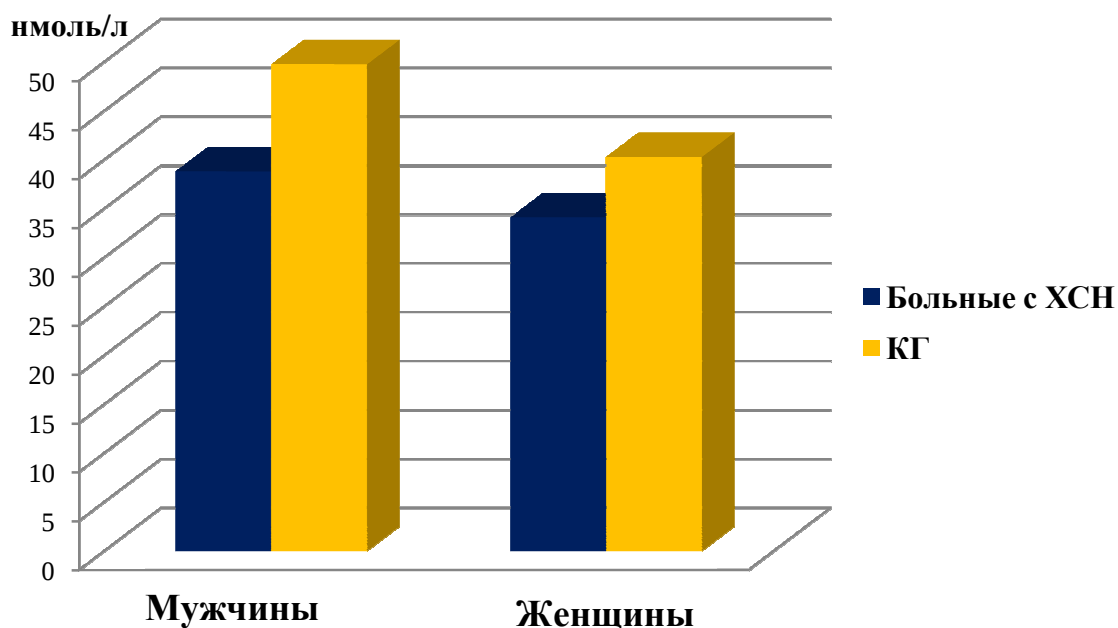


Рисунок 6. Содержание витамина D (нмоль/л) у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от пола

Как показано на рисунке 6, гендерных различий в концентрации витамина D в сыворотке крови у больных с ХСН не обнаружено ($p > 0,05$).

В таблице 19 представлены данные содержания витамина D в сыворотке крови в группе больных с ХСН в зависимости от возраста.

Таблица 19

Содержание витамина D у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от возраста

Возраст (лет)	Витамин D (нмоль/л)		p	p ₁
	Больные с ХСН	Контрольная группа		
46-60	41,86±3,23	45,14±3,42	>0,05	>0,05
61-89	35,43±2,61	41,37±3,16	>0,05	

p - достоверность различий в сравнении с показателями КГ

p₁ - достоверность различий между группами больных

n - число обследованных

Как видно из таблицы 19, достоверных различий в концентрации витамина D у больных с ХСН и лиц КГ в зависимости от возраста не обнаружено ($p>0,05$).

Данные содержания витамина D в сыворотке крови у больных с ХСН в зависимости от длительности основного заболевания представлены на рисунке 7.

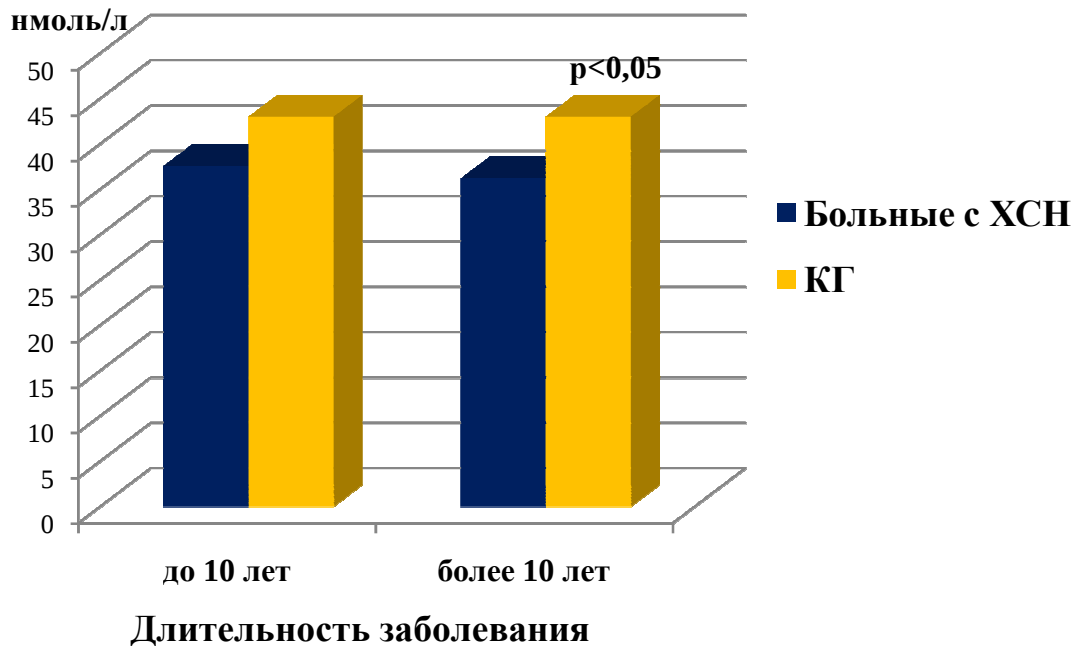


Рисунок 7. Содержание витамина D (нмоль/л) в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от длительности основного заболевания

В группе больных с длительностью основного заболевания до 10 лет достоверного различия содержания витамина D в сыворотке крови в сравнении с данными лиц КГ не выявлено: (37,57±2,49 нмоль/л); КГ: (42,99±2,62 нмоль/л), $p>0,05$. В группе больных с длительностью основного заболевания более 10 лет в сравнении с данными лиц КГ выявлено достоверное снижение содержания витамина D в сыворотке крови: (36,20±1,99 нмоль/л); КГ: (42,99±2,62 нмоль/л), $p<0,05$. При сравнении содержания витамина D в сыворотке крови больных с длительностью основного заболевания до 10 лет в сравнении с данными лиц с длительностью основного заболевания более 10 лет достоверных различий не

выявлено ($p>0,05$). По-видимому, длительность заболевания влияет на концентрацию витамина D в сыворотке крови у больных с ХСН.

Данные содержания витамина D в сыворотке крови у больных с ХСН в зависимости от минеральной плотности шейки бедра приведены в таблице 20.

Таблица 20

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 КГ

В группе больных ХСН с ОП в сравнении с данными лиц КГ выявлено достоверное снижение содержания витамина D в сыворотке крови (33,09±2,33 нмоль/л), КГ: (42,99±2,62 нмоль/л), $p<0,01$. При сравнении содержания витамина D в сыворотке крови больных ХСН с остеопенией с данными лиц КГ также выявлено достоверное снижение: (35,73±2,22 нмоль/л), КГ: (42,99±2,62 нмоль/л), $p<0,05$. Сравнение содержания витамина D в сыворотке крови больных ХСН с нормальной МПКТ с данными лиц КГ не выявило достоверных различий ($p>0,05$). Данные результаты отражают взаимосвязь витамина D и МПКТ в группе больных.

В таблице 21 представлены данные содержания витамина D в сыворотке крови в зависимости от минеральной плотности шейки бедра больных с ХСН и лиц КГ.

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

Группа обследованных	Витамин D (нмоль/л)		
	с остеопорозом ($T \leq -2,5 \text{ SD}$)	с остеопенией ($-2,5 < T \leq -1,0 \text{ SD}$)	с нормальной минеральной плотностью костной ткани ($T > -1,0 \text{ SD}$)
Больные с ХСН	33,09±2,3 (n 20)	35,73±2,22 (n 49)	43,55±3,25 (n 45)
Контрольная группа	35,39±3,86 (n 4)	43,18±3,69 (n 7)	45,76±3,49 (n 23)
p	>0,05	=0,1	>0,05

p – достоверность различий в сравнении с показателями КГ

Как показано в таблице 21, сравнение содержания витамина D в сыворотке крови больных с ХСН и лиц КГ с различной МПКТ не выявило достоверных различий ($p > 0,05$).

Корреляционный анализ показал положительную связь между показателями витамина D и МПКТ ($r = 0,45$) у больных с ХСН II Б стадии.

Прямая зависимость выявлена между показателями витамина D и общего Са ($r = 0,37$) в группе больных до 60 лет.

3.3. Маркеры ремоделирования костной ткани у больных с хронической сердечной недостаточностью

3.3.1. Содержание остеокальцина в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью

Содержание ОКЦ в сыворотке крови определено у 114 больных с ХСН и 34 лиц КГ.

Таблица 22 демонстрирует данные содержания ОКЦ в сыворотке крови у больных с ХСН в зависимости от стадии и ФК заболевания.

Содержание остеокальцина в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от стадии и функционального класса заболевания

Группа обследованных	Остеокальцин (нг/мл)	p ₁	p ₂
Больные с ХСН (n=114)	10,00±0,85		>0,05
Стадия:			
II А (n=78)	9,71±0,89	>0,05	>0,05
II Б (n=36)	11,18±2,35		>0,05
ФК:			
ФК II (n=34)	9,94±1,38	>0,05	>0,05
ФК III (n=80)	10,03±1,07		>0,05
Стадия и ФК:			
II А ФК II (n=34)	9,94±1,38	>0,05*	>0,05
II А ФК III (n=44)	9,56±1,19	>0,05**	>0,05
II Б ФК III (n=36)	11,18±2,35	>0,05***	>0,05
Контрольная группа (n=34)	11,85±1,88		

p₁ - достоверность различий в группах обследованных больных

p₂ - достоверность различий в сравнении с показателями КГ

звездочками обозначена достоверность различий: *- между II А ФК II и II А ФК III,

** - между II А ФК III и II Б ФК III, *** - между II Б ФК III и II А ФК II

n - число обследованных

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

Как видно из таблицы 22, достоверных различий в показателях содержания ОКЦ в сыворотке крови обследованных выявлено не было. Можно предположить, что формирование костной ткани у больных ХСН с различными классификационными характеристиками в целом не отличается от такового в КГ.

Проведен анализ содержания ОКЦ в сыворотке крови больных в зависимости от типа дисфункции миокарда ЛЖ. Результаты приведены в таблице 23.

**Содержание остеокальцина в сыворотке крови в зависимости от типа
дисфункции миокарда левого желудочка**

Группа обследованных	Остеокальцин (нг/мл)	р	р ₁	р ₂	р ₃
Больные с ХСН (n=114)					
Диастолическая дисфункция (n=45)	8,83±1,41	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Систолическая дисфункция (n=23)	10,60±1,56	>0,05			
Систолодиастолическая дисфункция (n=46)	10,50±1,54	>0,05			
Контрольная группа (n=34)	11,85±1,88				

р - достоверность различий в сравнении с показателями КГ

р₁ - достоверность различий между больными с диастолической дисфункцией и систолической

р₂ - достоверность различий между больными с диастолической дисфункцией и систолодиастолической

р₃ - достоверность различий между систолической дисфункцией и систолодиастолической

n - число обследованных

Представленная таблица 23 отражает отсутствие взаимосвязи между уровнем ОКЦ в сыворотке крови и типом дисфункции миокарда ЛЖ.

На рисунке 8 представлены данные содержания ОКЦ у больных с ХСН в зависимости от пола.

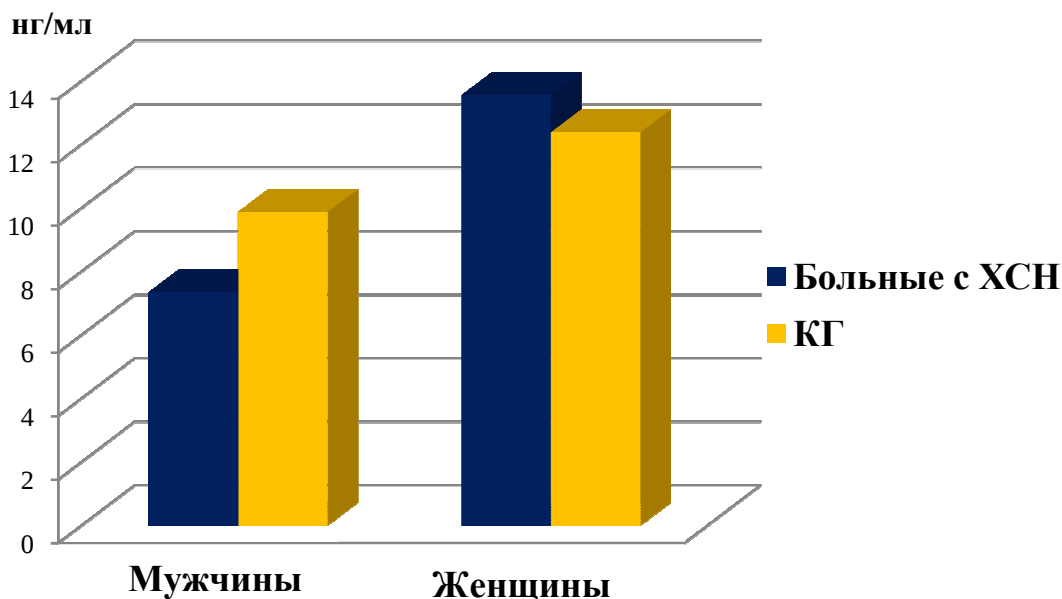


Рисунок 8. Содержание остеокальцина (нг/мл) у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от пола

При сравнении концентрации ОКЦ в сыворотке крови мужчин с ХСН с данными мужчин КГ, а также женщин с ХСН с данными женщин КГ достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Однако при анализе содержания ОКЦ у мужчин с ХСН с данными женщин с ХСН достоверные различия были выявлены: ($7,34 \pm 0,72$ нг/мл и $13,55 \pm 1,45$ нг/мл, $p < 0,001$). У женщин отмечается ускорение процессов костеобразования, что является показателем дисбаланса процессов костного ремоделирования.

В таблице 24 представлены данные содержания ОКЦ в сыворотке крови больных с ХСН в зависимости от возраста.

Таблица 24

Содержание остеокальцина у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от возраста

Возраст (лет)	Остеокальцин (нг/мл)		p	p ₁
	Больные с ХСН	Контрольная группа		
46-60	$9,70 \pm 1,33$	$10,65 \pm 2,04$	$>0,05$	$>0,05$
61-89	$10,09 \pm 1,03$	$14,65 \pm 3,46$	$>0,05$	

Значения ОКЦ в группах обследованных, представленных в таблице 24, практически не отличаются друг от друга. Возможно, возраст не является причиной изменения состояния остеогенеза.

Данные содержания ОКЦ в сыворотке крови у больных с ХСН в зависимости от длительности основного заболевания представлены на рисунке 9.

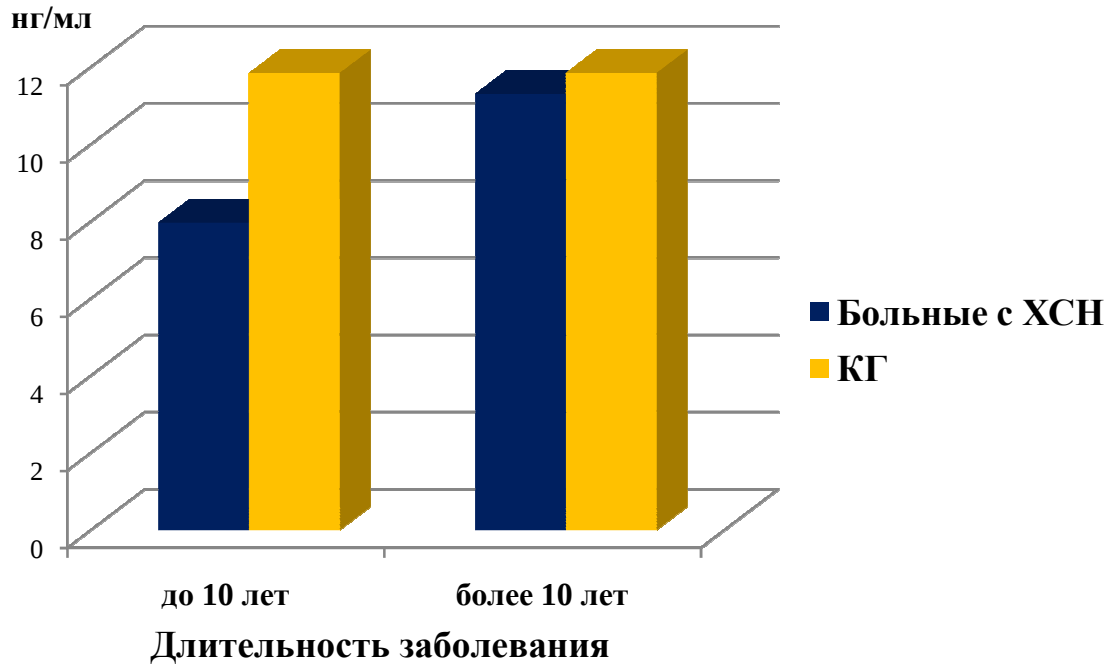


Рисунок 9. Содержание остеокальцина (нг/мл) в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от длительности основного заболевания

Обнаружены изменения содержания ОКЦ в зависимости от давности сердечно-сосудистой патологии. У больных с длительностью основного заболевания до 10 лет достоверного различия содержания ОКЦ в сравнении с данными лиц КГ не выявлено: (7,97±0,98 нг/мл), КГ: (11,85±1,88 нг/мл), $p>0,05$. В группе обследованных больных с длительностью основного заболевания более 10 лет в сравнении с данными лиц КГ также не было выявлено достоверных различий содержания ОКЦ в сыворотке крови: (11,31±1,20 нг/мл), КГ: (11,85±1,88 нг/мл), $p>0,05$. Однако при сравнении содержания ОКЦ в сыворотке крови больных с длительностью основного заболевания до 10 лет с данными больных с длительностью основного заболевания более 10 лет обнаружены достоверные различия: (7,97±0,98 нг/мл и 11,31±1,20 нг/мл, $p<0,05$). Очевидно, что длительность основного заболевания влияет на процессы формирования костной ткани.

Таблица 25 демонстрирует данные содержания ОКЦ в сыворотке крови у больных с ХСН в зависимости от минеральной плотности шейки бедра.

Таблица 25

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

Минеральная плотность костной ткани	Остеокальцин (нг/мл)	р
Больные с ХСН (n=114)		
Остеопороз ($T \leq -2,5$ SD) (n=20)	13,35±1,46	>0,05
Остеопения ($-2,5 < T \leq -1,0$ SD) (n=49)	8,29±1,15	>0,05
Норма ($T > -1,0$ SD) (n=45)	7,36±1,13	<0,05
Контрольная группа (n=34)	11,85±1,88	

р – достоверность различий в сравнении с показателями КГ

Изучение содержания ОКЦ в сыворотке крови у больных ХСН с ОП в сравнении с данными лиц КГ, а также у больных ХСН с остеопенией в сравнении с данными лиц КГ не выявило достоверных изменений ($p > 0,05$). Однако при сравнении концентрации ОКЦ в сыворотке крови у больных ХСН с нормальной МПКТ с данными лиц КГ были выявлены достоверные различия: (7,36±1,13 нг/мл), КГ: (11,85±1,88 нг/мл), $p < 0,05$. Возможно, начальные этапы развития остеопенического синдрома связаны с дисрегуляцией костеобразования.

В таблице 26 представлены данные уровня ОКЦ в сыворотке крови в зависимости от минеральной плотности шейки бедра больных с ХСН и КГ.

Таблица 26

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

Группа обследованных	Остеокальцин (нг/мл)		
	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	13,35±1,46 (n 20)	8,29±1,15 (n 49)	7,36±1,13 (n 45)
Контрольная группа	18,47±2,76 (n 4)	11,47±2,61 (n 7)	8,50±1,64 (n 23)
р	>0,05	>0,05	>0,05

р – достоверность различий в сравнении с показателями КГ

Как видно из таблицы 26, ОКЦ практически не изменился у обследованных больных с ХСН и лиц КГ с различной МПКТ.

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

3.3.1. Содержание С-концевых телопептидов в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью

Содержание СТх в сыворотке крови определено у 114 больных с ХСН и 34 лиц КГ.

В таблице 27 продемонстрированы данные содержания СТх в сыворотке крови у больных с ХСН в зависимости от стадии и ФК заболевания.

Таблица 27

Содержание С-концевых телопептидов в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от стадии и функционального класса заболевания

Группа обследованных	С-концевые телопептиды (нг/мл)	p ₁	p ₂
Больные с ХСН (n=114)	0,50±0,03		<0,01
Стадия:			
II А (n=78)	0,46±0,02	<0,02	=0,1
II Б (n=36)	0,63±0,07		<0,01
ФК:			
ФК II (n=34)	0,43±0,03	<0,02	>0,05
ФК III (n=80)	0,53±0,03		<0,01
Стадия и ФК:			
II А ФК II (n=34)	0,43±0,03	>0,05*	>0,05
II А ФК III (n=44)	0,49±0,03	=0,1**	<0,02
II Б ФК III (n=36)	0,63±0,07	<0,01***	<0,01
Контрольная группа (n=34)	0,39±0,03		

p₁ - достоверность различий в группах обследованных больных

p₂ - достоверность различий в сравнении с показателями КГ

звездочками обозначена достоверность различий: * - между II А ФК II и II А ФК III,

** - между II А ФК III и II Б ФК III, *** - между II Б ФК III и II А ФК II

n - число обследованных

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

Проанализированы данные содержания СТх в сыворотке крови в группе больных с различной стадией и ФК ХСН.

Сравнение содержания СТх в сыворотке крови больных с ХСН II А стадии с данными лиц КГ достоверных различий не выявило: $(0,46 \pm 0,02$ нг/мл), КГ: $(0,39 \pm 0,03$ нг/мл), $p > 0,05$. Однако при сравнении содержания СТх в сыворотке крови больных с ХСН II Б стадии с данными лиц КГ были выявлены достоверные различия: $(0,63 \pm 0,07$ нг/мл), КГ: $(0,39 \pm 0,03$ нг/мл), $p < 0,01$.

У больных II ФК ХСН в сравнении с данными лиц КГ не отмечалось достоверных различий СТх в сыворотке крови: $(0,43 \pm 0,03$ нг/мл), КГ: $(0,39 \pm 0,03$ нг/мл), $p > 0,05$. В группе больных III ФК ХСН в сравнении с данными лиц КГ обнаружены достоверно высокие показатели СТх в сыворотке крови: $(0,53 \pm 0,03$ нг/мл), КГ: $(0,39 \pm 0,03$ нг/мл), $p < 0,01$.

В группе больных с ХСН II А стадии в сравнении с данными лиц с ХСН II Б стадии были выявлены достоверные различия содержания СТх в сыворотке крови: $(0,46 \pm 0,02$ нг/мл), ХСН II Б стадии: $(0,63 \pm 0,07$ нг/мл), $p < 0,02$. При сравнении концентрации СТх в сыворотке крови больных II ФК ХСН с данными пациентов III ФК ХСН были выявлены достоверные различия: $(0,43 \pm 0,03$ нг/мл), ФК III ХСН: $(0,53 \pm 0,03$ нг/мл), $p < 0,02$.

При сравнении концентрации СТх в сыворотке крови больных с ХСН II А ФК II с данными лиц КГ достоверных различий не было выявлено: $(0,43 \pm 0,03$ нг/мл), КГ: $(0,39 \pm 0,03$ нг/мл), $p > 0,05$. В группе больных с ХСН II А ФК III в сравнении с данными лиц КГ выявлены достоверные изменения содержания СТх в сыворотке крови: $(0,49 \pm 0,03$ нг/мл), КГ: $(0,39 \pm 0,03$ нг/мл), $p < 0,02$. Анализ содержания СТх в группе с ХСН II Б ФК III в сравнении с данными лиц КГ также выявил достоверные различия: $(0,63 \pm 0,07$ нг/мл), КГ:

($0,39 \pm 0,03$ нг/мл), $p < 0,01$. Резорбция костной ткани активнее у больных с более тяжелыми проявлениями ХСН.

При сравнении содержания СТх в сыворотке крови больных с ХСН II А ФК II с данными больных с ХСН II А ФК III не выявлено достоверного различия: ($0,43 \pm 0,03$ нг/мл), ХСН II А ФК III: ($0,49 \pm 0,03$ нг/мл), $p > 0,05$. Изучение содержания СТх в сыворотке крови у больных с ХСН II А ФК III в сравнении с данными лиц с ХСН II Б ФК III также не выявило достоверного различия: ($0,49 \pm 0,03$ нг/мл), ХСН II Б ФК III: ($0,63 \pm 0,07$ нг/мл), $p > 0,05$. В группе больных с ХСН II Б ФК III в сравнении с данными лиц с ХСН II А ФК II обнаружены достоверные различия в содержании СТх в сыворотке крови: ($0,63 \pm 0,07$ нг/мл), ХСН II А ФК II: ($0,43 \pm 0,03$ нг/мл), $p < 0,01$.

Таким образом, у обследованных больных выявлена ускоренная костная резорбция, обусловленная тяжестью ХСН и низкой физической активностью.

В таблице 28 приведены данные содержания СТх в сыворотке крови больных с ХСН в зависимости от типа дисфункции миокарда ЛЖ.

Таблица 28

Содержание С-концевых телопептидов в зависимости от типа дисфункции миокарда левого желудочка

Группа обследованных	С-концевые телопептиды (нг/мл)	р	р ₁	р ₂	р ₃
Больные с ХСН (n=114)					
Диастолическая дисфункция (n=45)	$0,46 \pm 0,04$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$	$=0,1$
Систолическая дисфункция (n=23)	$0,63 \pm 0,07$	$<0,01$			
Систолодиастолическая дисфункция (n=46)	$0,49 \pm 0,03$	$<0,02$			
Контрольная группа (n=34)	$0,39 \pm 0,03$				

р - достоверность различий в сравнении с показателями КГ

р₁ - достоверность различий между больными с диастолической дисфункцией и систолической

р₂ - достоверность различий между больными с диастолической дисфункцией и систолодиастолической

р₃ - достоверность различий между систолической дисфункцией и систолодиастолической

n - число обследованных

В группе обследованных больных ХСН с систолическим типом дисфункции миокарда ЛЖ в сравнении с данными лиц КГ выявлены достоверные различия содержания СТх в сыворотке крови: ($0,63 \pm 0,07$ нг/мл), КГ: ($0,39 \pm 0,03$ нг/мл), $p < 0,01$. У больных ХСН с систолодиастолическим типом дисфункции миокарда ЛЖ в сравнении с данными лиц КГ также были выявлены достоверные различия: ($0,49 \pm 0,03$ нг/мл), КГ: ($0,39 \pm 0,03$ нг/мл), $p < 0,02$. Сравнение содержания СТх в сыворотке крови больных ХСН с диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ с данными лиц с ХСН с систолической дисфункцией миокарда ЛЖ выявило достоверные различия: ($0,46 \pm 0,04$ нг/мл и $0,63 \pm 0,07$ нг/мл, $p < 0,05$). Следовательно, контингент больных с систолическим и систолодиастолическим типом дисфункции миокарда ЛЖ характеризуется ускоренным резорбтивным процессом кости.

На рисунке 10 представлены данные содержания СТх в сыворотке крови у больных с ХСН в зависимости от пола.

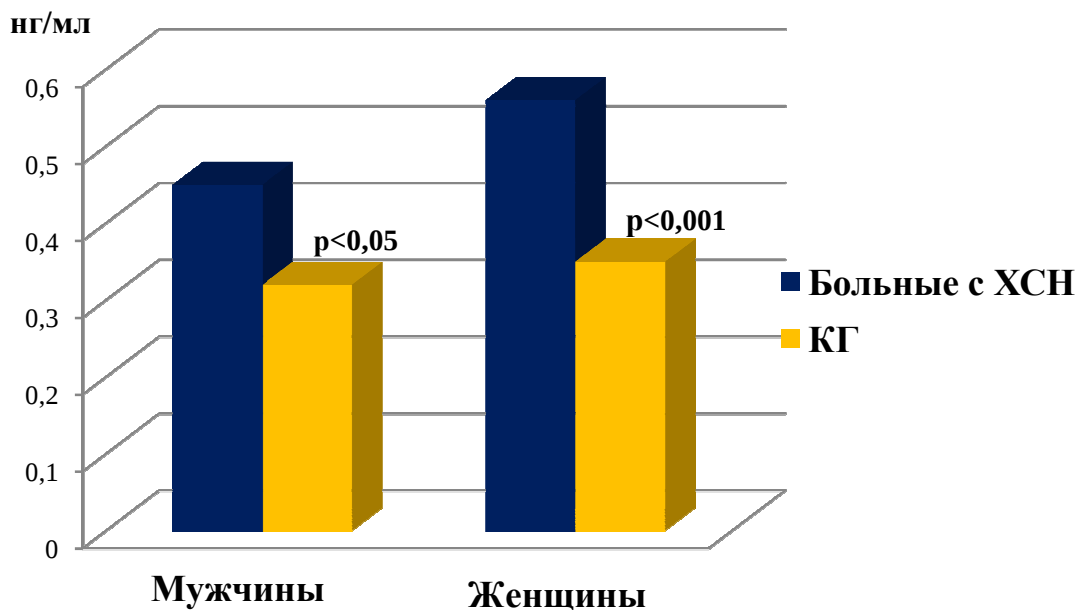


Рисунок 10. Содержание С-концевых телопептидов (нг/мл) в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от пола

В группе мужчин с ХСН в сравнении с данными мужчин КГ выявлены достоверные различия содержания СТх в сыворотке крови: ($0,45 \pm 0,03$ нг/мл), КГ: ($0,32 \pm 0,05$ нг/мл), $p < 0,05$. При сравнении содержания СТх в сыворотке крови женщин с ХСН с данными женщин КГ обнаружены достоверные различия: ($0,56 \pm 0,04$ нг/мл), КГ: ($0,35 \pm 0,03$ нг/мл), $p < 0,001$. При сравнении

содержания СТх в сыворотке крови мужчин с ХСН с данными женщин с ХСН также были выявлены достоверные различия: ($0,45 \pm 0,03$ нг/мл), женщины с ХСН ($0,56 \pm 0,04$ нг/мл), $p < 0,05$.

Таблица 29 демонстрирует данные содержания СТх в сыворотке крови у больных с ХСН в зависимости от возраста.

Таблица 29

Содержание С-концевых телопептидов у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от возраста

Возраст (лет)	С-концевые телопептиды (нг/мл)		Р	Р ₁
	Больные с ХСН	Контрольная группа		
46-60	$0,50 \pm 0,05$	$0,37 \pm 0,04$	<0,05	>0,05
61-89	$0,50 \pm 0,03$	$0,46 \pm 0,05$	>0,05	

При сравнении концентрации СТх в сыворотке крови больных до 60 лет с данными лиц КГ идентичного возраста обнаружены достоверные различия: ($0,50 \pm 0,05$ нг/мл), КГ до 60 лет: ($0,37 \pm 0,04$ нг/мл), $p < 0,05$. Резорбтивные процессы активны у больных более молодого возраста.

Данные содержания СТх в сыворотке крови у больных с ХСН в зависимости от длительности основного заболевания представлены на рисунке 11.

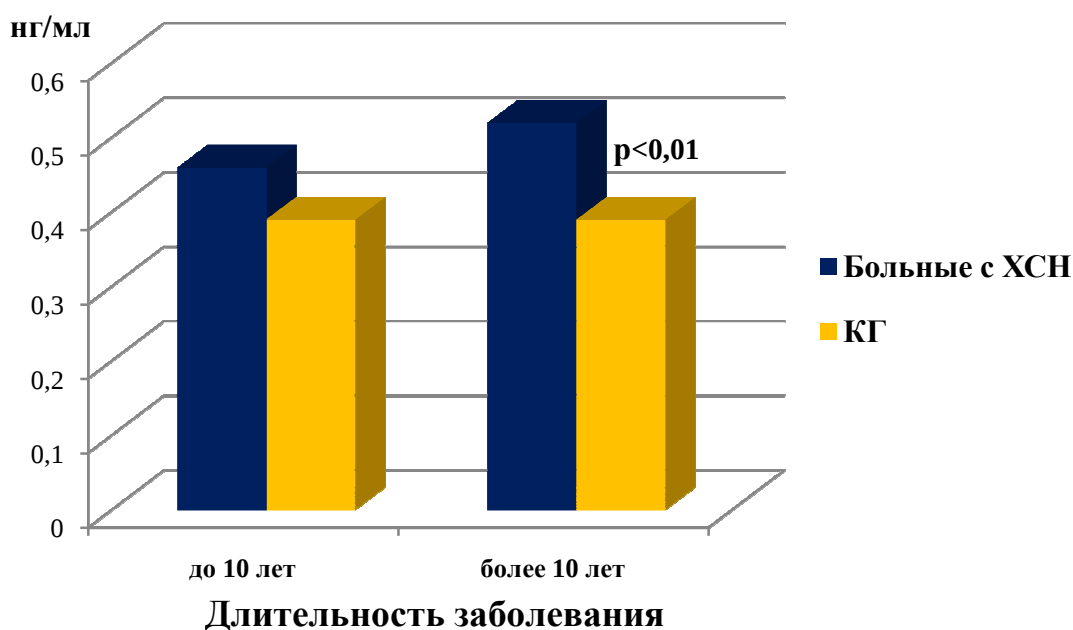


Рисунок 11. Содержание С-концевых телопептидов (нг/мл) в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от длительности основного заболевания

Изучение содержания СТх в сыворотке крови больных с ХСН с длительностью основного заболевания до 10 лет в сравнении с данными лиц КГ не выявило достоверных различий: ($0,46 \pm 0,04$ нг/мл), КГ: ($0,39 \pm 0,03$ нг/мл), $p > 0,05$. Однако при сравнении концентрации СТх в сыворотке крови больных с длительностью основного заболевания более 10 лет с данными лиц КГ были обнаружены достоверные различия: ($0,52 \pm 0,03$ нг/мл), КГ: ($0,39 \pm 0,03$ нг/мл), $p < 0,01$. По-видимому, длительность заболевания влияет на активность костной резорбции.

Таблица 30 демонстрирует данные содержания СТх в сыворотке крови у больных с ХСН в зависимости от минеральной плотности шейки бедра.

Таблица 30

Содержание С-концевых телопептидов у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от минеральной плотности шейки бедра

Минеральная плотность костной ткани	С-концевые телопептиды (нг/мл)	p
Больные с ХСН (n=114)		
Остеопороз ($T \leq -2,5$ SD) (n=20)	$0,57 \pm 0,05$	<0,01
Остеопения ($-2,5 < T \leq -1,0$ SD) (n=49)	$0,47 \pm 0,03$	$=0,1$
Норма ($T > -1,0$ SD) (n=45)	$0,37 \pm 0,03$	$>0,05$
Контрольная группа (n=34)	$0,39 \pm 0,03$	

p – достоверность различий в сравнении с показателями КГ

В группе больных ХСН с ОП в сравнении с данными лиц КГ выявлены достоверные различия содержания СТх в сыворотке крови: ($0,57 \pm 0,05$ нг/мл), КГ: ($0,39 \pm 0,03$ нг/мл), $p < 0,01$. При сравнении уровня СТх в сыворотке крови больных ХСН с остеопенией с данными лиц КГ не обнаружены достоверные различия: ($0,47 \pm 0,03$ нг/мл), КГ: ($0,39 \pm 0,03$ нг/мл), $p > 0,05$. Сравнение содержания СТх в сыворотке крови больных ХСН с нормальной МПКТ с данными лиц КГ также не выявило достоверных различий ($p > 0,05$). Исследование показало развитие ОП у обследованных больных при высокой активности резорбции костной ткани.

В таблице 31 приведены данные содержания в сыворотке крови в зависимости от минеральной плотности шейки бедра больных с ХСН и лиц КГ.

Таблица 31

Содержание С-концевых телопептидов в сыворотке крови в зависимости от минеральной плотности шейки бедра больных с хронической сердечной недостаточностью и лиц контрольной группы

Группа обследованных	С-концевые телопептиды (нг/мл)		
	с остеопорозом ($T \leq -2,5$ SD)	с остеопениями ($-2,5 < T \leq -1,0$ SD)	с нормальной минеральной плотностью костной ткани ($T > -1,0$ SD)
Больные с ХСН	0,57±0,05 (n 20)	0,47±0,03 (n 49)	0,37±0,03 (n 45)
Контрольная группа	0,46±0,03 (n 4)	0,43±0,05 (n 7)	0,31±0,05 (n 23)
Р	=0,1	>0,05	>0,05

р – достоверность различий в сравнении с показателями КГ

Как видно из таблицы 31, показатели СТх в сыворотке крови обследуемых достоверно не различались ($p > 0,05$).

Корреляционный анализ показал отрицательную зависимость между показателями СТх и МПКТ ($r = -0,36$) в группе больных с ХСН.

В качестве клинического примера приводим выписку из истории болезни № 2741.

Пример 1. Больной Д., 65 лет, поступил в кардиологическое отделение с жалобами на одышку в покое, усиливающуюся при незначительной физической нагрузке, боль в области сердца сжимающего, давящего характера, иррадиирующую в левую руку и купирующуюся приемом нитратов, учащенное сердцебиение, головную боль, головокружение, общую слабость, быструю утомляемость, шаткость походки.

Анамнез заболевания: в течение 8 лет страдает ИБС, ГБ с максимальным подъемом цифр АД до 180/110 мм рт.ст. (адаптирован к 130/80 мм рт.ст.). Неоднократно обследовался и лечился в условиях стационара и амбулаторно. Регулярно принимает метопролол, кардиомагнил. В течение последнего месяца до госпитализации состояние больного

ухудшилось: нарастала одышка, беспокоили ангинозные боли, дестабилизировались цифры АД. В связи с прогрессирующим ухудшением состояния больной был госпитализирован в кардиологическое отделение для дальнейшего лечения и дообследования.

Перенесенные оперативные вмешательства: аппендэктомия.

Объективный статус при поступлении: состояние больного средней тяжести, кожные покровы и видимые слизистые чистые, влажные, акроцианоз. Периферических отеков нет. Аускультативно: в легких везикулярное дыхание, ослабленное в нижнебоковых отделах с обеих сторон, ЧДД – 21 в минуту. Тоны сердца приглушены, II тон акцентирован над аортой, I тон ослаблен на верхушке. ЧСС- 86 в минуту. АД 160/100 мм рт.ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Со слов больного, физиологические отправления в норме.

Данные лабораторных, инструментальных исследований:

ОАК: НЬ-142 г/л, эр- $4,86 \cdot 10^{12}$ /л; тромб - $143 \cdot 10^9$ /л; лейкоц – $5,0 \cdot 10^9$ /л; СОЭ – 8 мм/час.

ОАМ: уд.вес.-1025, белок – отр., рН-5,5, сахар- отр., лейкоц.- 0 в/п, эритроц.- ед в/п.

Б/х крови: ПТИ- 91 %, фибриноген - 3,9 г/л, сахар – 4,03 ммоль/л, билирубин – 14,0 мкмоль/л, холестерин – 6,1 ммоль/л, ЛПВП - 0,86 ммоль/л, ЛПНП - 4,63 ммоль/л, мочевины – 5,6 ммоль/л, креатинин – 130 мкм/л, АСТ- 16, АЛТ- 22, об. белок- 75 г/л, К – 4,0 ммоль/л, Са – 2,49 ммоль/л.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 85 уд. в мин. ЭОС вертикальная. Вольтаж достаточный. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Эхо-КГ: Дилатация полости левого предсердия. Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ со снижением его сократительной функции. Диастолическая дисфункция 1 типа. Кальциноз корня аорты и клапанов. Аортальная недостаточность 1-2 ст. Митральная недостаточность 1 ст.

Трикуспидальная регургитация 1 ст. Незначительная легочная гипертензия
Р сист. ЛА 34 мм Нг.

УЗИ органов брюшной полости: эхо – признаки умеренных диффузных изменений паренхимы печени по типу жирового гепатоза. Хронический холецистит. Умеренные диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы.

УЗИ почек: эхо - признаки пельвикальной кисты правой почки.

Консультация окулиста: Гипертоническая ангиопатия II ст.

Консультация невролога: Дисциркуляторная энцефалопатия II ст.

Данные специального исследования: содержание витамина D в сыворотке крови: 25(OH)D - 33,04 нмоль/л (N=47,7-144 нмоль/л). Маркеры костного ремоделирования в сыворотке крови: ОКЦ – 7,62 нг/мл (N=19,8 нг/мл), СТх - 0,43 нг/мл (N=0,294 нг/мл).

Остеоденситометрия: проксимальный отдел бедренной кости: в области шейки бедра слева и справа, области Варда слева и справа выявлена остеопения; поясничный отдел позвоночника: МПКТ в пределах нормы.

**Клиническая больница СОГМА
г. Владикавказ, ул. Титова, 11**

Ф.И.О. Дзапаров В.Б.

дата рождения: 1947 г.

Измерения:

ПЖ – (N 9-17-26 мм) - 31 мм
АО – (N 20-27-37 мм) - 33 мм
ЛП – (N 19-29-40 мм) - 40 мм
МЖП – (N 6-9-11 мм) – 11,9 мм
ЗСЛЖ – (N 6-9-11 мм) – 11,6 мм
ПП – (N 25-32-40 мм) апик. 4-х кам – 36х39 мм
ПЖ – (N 9-17-26 мм) апик. 4-х кам -

**Параметры центральной
гемодинамики:**

КДРЛЖ – (N 35-47-57 мм) – 58 мм
КСРЛЖ – (N 20-35-38 мм) – 42 мм
КДО – (N 60-100-160 мл) – 171 мл
КСО – (N 20-35-68 мл) – 81 мл
УО – 90 мл
Фракция выброса – (N 60-70-82%) – 54%
Фракция укорочения – 26%

Клапанный аппарат:

Митральный клапан: створки уплотнены, с вкраплениями кальция
Трикуспидальный клапан: створки уплотнены
Аортальный клапан: 3-х створчатый. Сепарация 17,2 мм
Клапан легочной артерии: без особенностей.

Сократительная способность миокарда: снижена

Зоны асинергии: не выявлено

Нижняя полая вена: не расширена, в диаметре 22 мм, на вдохе спадается на 50%.

Наличие жидкости в плевральных полостях: не обнаружено.

Наличие жидкости в полости перикарда: не выявлено.

Доплерэхокардиография: (с использованием постоянного, импульсного, цветного сканирования): наличие струи регургитации и ее степень:

Аортальная регургитация – 1-2 ст.

Митральная регургитация - 1 ст.

Трикуспидальная регургитация - 1 ст.

Клапан:	Градиент давления PG (мм/Нг)	V max
Митральный	3 мм/Нг	1,0 м/с
Аортальный	7 мм/Нг	1,3 м/с

Давление в легочной артерии составляет (мм/Нг) – Систolicеское - 34 мм/Нг.

Заключение: Дилатация полости левого предсердия. Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ со снижением его сократительной функции. Диастолическая дисфункция 1 типа. Кальциноз корня аорты и клапанов. Аортальная недостаточность 1-2 ст. Митральная регургитация - 1 ст. Трикуспидальная регургитация - 1 ст. Незначительная легочная гипертензия Р сист. ЛА 34 мм/Нг.

Рисунок 12. Эхокардиограмма больного Д.

КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА

г.Владикавказ, ул.Титова, д.11

GE Lunar DPX-NT

Patient:	Dzaparov, Valeryi B	Physician:	G.A.Tamaeva	
Birth Date:	30.12.1947 65,1 years	Measured:	08.02.2013 12:13:27	(6,80)
Height / Weight:	173,0 cm 94,0 kg	Analyzed:	08.02.2013 12:15:16	(6,80)
Sex / Ethnic:	Male White			

ANCILLARY RESULTS [DualFemur]

Region	¹ BMD (g/cmI)	^{2,7} Young-Adult (%) T-Score	³ Age-Matched (%) Z-Score	BMC (g)	Area (cmI)
Neck Left	0,822	77 -1,9	84 -1,2	6,3	7,6
Neck Right	0,859	80 -1,6	88 -0,9	7,0	8,2
Neck Mean	0,840	79 -1,8	86 -1,1	6,6	7,9
Neck Diff.	0,038	4 0,3	4 0,3	0,8	0,6
Wards Left	0,761	79 -1,5	95 -0,3	4,9	6,4
Wards Right	0,817	85 -1,1	102 0,1	6,1	7,4
Wards Mean	0,789	82 -1,3	99 -0,1	5,5	6,9
Wards Diff.	0,056	6 0,4	7 0,4	1,2	1,0
Troch Left	0,875	94 -0,5	95 -0,5	10,5	12,0
Troch Right	0,909	98 -0,2	98 -0,2	10,3	11,4
Troch Mean	0,892	96 -0,3	96 -0,3	10,4	11,7
Troch Diff.	0,034	4 0,3	4 0,3	0,2	0,6
Shaft Left	1,016	- -	- -	17,8	17,6
Shaft Right	1,031	- -	- -	18,1	17,5
Shaft Mean	1,024	- -	- -	18,0	17,5
Shaft Diff.	0,014	- -	- -	0,2	0,0
Total Left	0,931	85 -1,2	87 -1,0	34,6	37,2
Total Right	0,955	87 -1,0	89 -0,8	35,4	37,1
Total Mean	0,943	86 -1,1	88 -0,9	35,0	37,1
Total Diff.	0,025	2 0,2	2 0,2	0,9	0,1

КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА

г.Владикавказ, ул.Титова, д.11

GE Lunar DPX-NT

Patient:	Dzaparov, Valeryi B	Physician:	G.A.Tamaeva	
Birth Date:	30.12.1947 65,1 years	Measured:	08.02.2013 12:02:30	(6,80)
Height / Weight:	173,0 cm 94,0 kg	Analyzed:	08.02.2013 12:03:03	(6,80)
Sex / Ethnic:	Male White			

ANCILLARY RESULTS [AP Spine]

Region	¹ BMD (g/cmI)	² Young-Adult (%) T-Score	³ Age-Matched (%) Z-Score	BMC (g)	Area (cmI)	Width (cm)	Height (cm)
L1	1,322	114 1,3	113 1,3	24,1	18,2	4,9	3,72
L2	1,200	97 -0,3	96 -0,4	25,7	21,4	5,1	4,15
L3	1,349	109 0,9	108 0,8	31,0	23,0	5,8	3,98
L4	1,514	122 2,3	121 2,2	35,7	23,6	6,5	3,61
L1-L2	1,256	105 0,5	104 0,4	49,7	39,6	5,0	7,87
L1-L3	1,290	107 0,7	106 0,6	80,7	62,6	5,3	11,85
L1-L4	1,352	111 1,1	110 1,0	116,4	86,1	5,6	15,46
L2-L3	1,277	103 0,3	102 0,2	56,7	44,4	5,5	8,13
L2-L4	1,360	110 1,0	109 0,9	92,3	67,9	5,8	11,74
L3-L4	1,433	116 1,6	115 1,5	66,7	46,6	6,2	7,59

Рисунок 13. Остеоденситограмма больного Д.

Клинический диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения стабильная ФК III. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4 (очень высокий). Н II А ФК III. Дисциркуляторная энцефалопатия II ст.

3.4. Коррекция минеральной плотности костной ткани у больных с хронической сердечной недостаточностью

60 больных с ХСН II А стадии, у которых по данным остеоденситометрии был выявлен остеопенический синдром 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.

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. Всем больным через 1 месяц, а в дальнейшем через 3 месяца проводились общеклинические анализы крови и мочи. Спустя полгода, эффективность антиостеопоротической терапии оценивалась по результатам остеоденситометрии и маркерам костного ремоделирования в динамике.

В 1 подгруппе лечение завершили 22 пациентки (73,3%), 8 человек выбыли из исследования ввиду нерегулярного приема препарата. Серьезных негативных явлений при приеме препарата кальцецин адванс выявлено не было.

Проведен анализ влияния препарата кальцецин адванс на динамику показателей МПКТ, ОКЦ, СТх. Данные состояния МПКТ в обследуемых подгруппах спустя 6 месяцев представлены в таблице 32.

Таблица 32

Динамика показателей состояния минеральной плотности костной ткани по данным остеоденситометрии у больных с хронической сердечной недостаточностью, получавших и не получавших кальцецин адванс в комплексной терапии

Группа больных	ОСТЕОДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ											
	Шейка бедра			Область Варда			Вертел			L1-L4		
	До лечения	После лечения	МПКТ в динамике	До лечения	После лечения	МПКТ в динамике	До лечения	После лечения	МПКТ в динамике	До лечения	После лечения	МПКТ в динамике
	T (SD)	T (SD)	%	T (SD)	T (SD)	%	T (SD)	T (SD)	%	T (SD)	T (SD)	%
1 подгруппа (n=22)	-1,65±0,45	-1,45±0,49	2	-1,25±0,55	-0,95±0,15	3	-1,10±0,42	-1,08±0,41	0,2	-2,25±0,15	-1,85±0,2	4
2 подгруппа (n=22)	-2,09±0,34	-2,37±0,24	-2,8	-1,86±0,36	-1,87±0,28	-0,1	-0,94±0,36	-1,01±0,37	-0,7	-2,29±0,39	-2,44±0,37	-1,5

Исходя из данных таблицы 32, можно заключить, что в подгруппе больных, не получавших комплексную терапию с включением препарата кальцеин адванс, наблюдалось дальнейшее снижение МПКТ, в отличие от подгруппы пациентов, которым наряду с лечением основного заболевания проводилась коррекция состояния костной ткани. Так в 1 подгруппе прирост МПКТ составил 2% в шейке бедра, 3% - в области Варда, 0,2% - в вертеле, 4% - в L1-L4. Во 2 подгруппе 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 33.

Таблица 33

Динамика биохимических маркеров костного ремоделирования у больных с хронической сердечной недостаточностью, получавших и не получавших кальцеин 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 КГ

n- число обследованных

Представленная таблица 33 демонстрирует, что показатели ОКЦ достоверно повысились в подгруппе больных, принимавших препарат, в отличие от показателей подгруппы больных, не получавших коррекционную терапию. Содержание СТх в сыворотке крови в подгруппе больных, принимавших кальцеин адванс, достоверно снизилось через 6 месяцев в сравнении с данными подгруппы больных, не принимавших препарат.

Для иллюстрации влияния препарата кальцеин аванс в качестве антиостеопоротической терапии, приводим краткую выписку из истории болезни № 14.

Пример 2. Больная Т., 77 лет, поступила в кардиологическое отделение с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, загрудинную боль в сердце давящего, сжимающего характера, купирующуюся самостоятельно, перебои в работе сердца, отеки на нижних конечностях, общую слабость, быструю утомляемость, шаткость походки, тревожность, снижение настроения.

Анамнез заболевания: в течение многих лет страдает ИБС, ГБ. В 2011г. перенесла инфаркт миокарда. Периодически отмечает подъемы АД до 200/120 мм рт.ст. (адаптирована к 130/80 мм рт.ст.) Регулярно принимает энап Н, фуросемид. Неоднократно лечилась амбулаторно и стационарно. В течение последнего месяца до госпитализации отмечала ухудшение состояния: нарастала одышка, отеки на нижних конечностях, беспокоили ангинозные боли. В связи с прогрессирующим ухудшением состояния больная была госпитализирована в кардиологическое отделение для дальнейшего лечения и дообследования.

Перенесенные оперативные вмешательства: холецистэктомия в 2006г.

Объективный статус при поступлении: кожные покровы и видимые слизистые чистые, влажные, акроцианоз. Периферические отеки голеней, стоп. Аускультативно: в легких ослабленное везикулярное дыхание, ЧДД – 20 в минуту. Тоны сердца приглушены, II тон акцентирован над аортой, I тон ослаблен на верхушке. ЧСС - 74 в минуту. ЧП – 74 в минуту. Рс симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 140/90 мм рт.ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1-2 см. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Со слов больной, физиологические отправления в норме.

Данные лабораторных, инструментальных исследований:

ОАК: Hb-112г/л, эр- $4,54 \cdot 10^{12}$ /л; тромб - $542 \cdot 10^9$ /л; лейкоц. – $7,1 \cdot 10^9$ /л; СОЭ – 14 мм/час.

ОАМ: уд.вес.-1025, белок – отр., pH-6,0, сахар- отр., лейкоц.- 0 в/п, эритроц.- 0 в/п.

Б/х крови: ПТИ- 87%, фибриноген- 2,9г/л, сахар- 5,18 ммоль/л, билирубин – 7,19 мкмоль/л, холестерин – 4,20 ммоль/л; ЛПВП- 0,45ммоль/л, ЛПНП- 2,20 ммоль/л, мочевины – 5,57ммоль, креатинин – 125,9мкм/л, АСТ- 41,7, АЛТ- 30,9, К – 4,4 ммоль/л, Са – 2,3 ммоль/л.

ЭКГ: ритм синусовый. Электрическая ось сердца SIQIII. Вольтаж низкий в отведениях от конечностей. ЧСС 67 в минуту. PQ-0,16". Нарушение процессов реполяризации миокарда и проводимости в системе правой ветви пучка Гиса. С учетом анамнеза перенесенные очаговые изменения миокарда заднеинferiorной стенки ЛЖ.

ЭхоКг: Дилатация полости левого предсердия. Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, со снижением его сократительной функции. Диастолическая дисфункция 1 типа. Митральная недостаточность 1-2 ст. Кальциноз корня аорты и клапанов. Аортальная недостаточность 1 ст. Трикуспидальная недостаточность 1 ст. Незначительная легочная гипертензия Р сист. ЛА 32 мм рт.ст.

УЗИ почек: эхо – признаки умеренных диффузных изменений паренхимы обеих почек. Левосторонний нефроптоз.

Консультация окулиста: Гипертоническая ангиопатия III ст. Незрелая катаракта обоих глаз.

Консультация невролога: Астено-депрессивный синдром. Дисциркуляторная энцефалопатия II. Вестибуло-атактический синдром.

Данные специального исследования: содержание витамина D в сыворотке крови: 25(OH)D - 37,59 нмоль/л (N=47,7-144 нмоль/л). Маркеры костного ремоделирования в сыворотке крови: ОКИ – 9,43 нг/мл (N=26,5 нг/мл), СТх - 0,67 нг/мл (N=0,439 нг/мл).

Остеоденситометрия: проксимальный отдел бедренной кости: в области Варда слева выявлена остеопения, поясничный отдел позвоночника: в области L2, L3, L4 - остеопения.

Клинический диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения стабильная ФК III. Постинфарктный кардиосклероз (2011г.). Гипертоническая болезнь III, риск 4 (очень высокий). Н II Б ФК III. Дисциркуляторная энцефалопатия II. Вестибуло-атактический синдром. Астено-депрессивный синдром.

КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА

г.Владикавказ, ул.Титова, д.11

GE Lunar DPX-NT

Patient:	Tuloeva, Elena M	Physician:	G.A.Tamaeva
Birth Date:	13.03.1935 77,8 years	Measured:	11.01.2013 10:37:46 (6,80)
Height / Weight:	165,0 cm 97,0 kg	Analyzed:	11.01.2013 11:00:28 (6,80)
Sex / Ethnic:	Female White		

ANCILLARY RESULTS [DualFemur]

Region	¹ BMD (g/cmI)	Young-Adult (%)	^{2,7} T-Score	Age-Matched (%)	³ Z-Score	BMC (g)	Area (cmI)
Neck Left	0,900	92	-0,7	105	0,4	4,8	5,3
Neck Right	0,910	93	-0,6	107	0,5	5,2	5,7
Neck Mean	0,905	92	-0,6	106	0,4	5,0	5,5
Neck Diff.	0,010	1	0,1	1	0,1	0,4	0,4
Wards Left	0,752	83	-1,2	108	0,4	2,4	3,2
Wards Right	0,789	87	-0,9	114	0,7	2,9	3,6
Wards Mean	0,770	85	-1,1	111	0,6	2,6	3,4
Wards Diff.	0,036	4	0,3	5	0,3	0,5	0,5
Troch Left	0,917	116	1,2	122	1,5	12,7	13,9
Troch Right	0,833	105	0,4	110	0,7	9,8	11,8
Troch Mean	0,875	111	0,8	116	1,1	11,3	12,8
Troch Diff.	0,084	11	0,8	11	0,8	2,9	2,1
Shaft Left	1,260	-	-	-	-	18,4	14,6
Shaft Right	1,170	-	-	-	-	17,4	14,8
Shaft Mean	1,215	-	-	-	-	17,9	14,7
Shaft Diff.	0,090	-	-	-	-	1,1	0,2
Total Left	1,063	105	0,4	123	1,6	35,9	33,8
Total Right	1,001	99	-0,1	116	1,1	32,4	32,3
Total Mean	1,032	102	0,2	119	1,3	34,2	33,1
Total Diff.	0,061	6	0,5	7	0,5	3,6	1,5

КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА

г.Владикавказ, ул.Титова, д.11

GE Lunar DPX-NT

Patient:	Tuloeva, Elena M	Physician:	G.A.Tamaeva
Birth Date:	13.03.1935 77,8 years	Measured:	11.01.2013 10:33:38 (6,80)
Height / Weight:	165,0 cm 97,0 kg	Analyzed:	11.01.2013 11:00:06 (6,80)
Sex / Ethnic:	Female White		

ANCILLARY RESULTS [AP Spine]

Region	BMD ¹ (g/cmI)	Young-Adult ²		Age-Matched ³		BMC (g)	Area (cmI)	Width (cm)	Height (cm)
		(%)	T-Score	(%)	Z-Score				
L1	1,027	91	-0,9	99	-0,1	13,9	13,5	4,4	3,05
L2	0,915	76	-2,4	82	-1,6	12,1	13,2	4,3	3,05
L3	1,026	86	-1,4	92	-0,7	16,1	15,6	4,7	3,36
L4	1,017	85	-1,5	91	-0,8	18,3	18,0	4,8	3,72
L1-L2	0,972	84	-1,5	91	-0,8	26,0	26,7	4,4	6,10
L1-L3	0,992	85	-1,5	92	-0,8	42,0	42,4	4,5	9,46
L1-L4	0,999	85	-1,5	91	-0,8	60,3	60,4	4,6	13,18
L2-L3	0,975	81	-1,9	88	-1,1	28,1	28,9	4,5	6,41
L2-L4	0,991	83	-1,7	89	-1,0	46,4	46,8	4,6	10,13
L3-L4	1,021	85	-1,5	92	-0,8	34,3	33,6	4,7	7,08

Рисунок 14. Остеоденситограмма больной Т. до лечения

Данные специального исследования спустя 6 месяцев после коррекции МПКТ: содержание витамина D в сыворотке крови: 25(OH)D – 54,92 нмоль/л (N=47,7-144 нмоль/л). Маркеры костного ремоделирования в сыворотке крови: ОКЦ – 16,87 нг/мл (N=26,5 нг/мл), СТх - 0,49 нг/мл (N=0,439 нг/мл).

Остеоденситометрия: проксимальный отдел бедренной кости: в области Варда слева выявлена остеопения, поясничный отдел позвоночника: в области L4 - остеопения.

КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА

г.Владикавказ, ул.Титова, д.11

GE Lunar DPX-NT

Patient:	Tuloeva, Elena M	Physician:	G.A.Tamaeva
Birth Date:	13.03.1935 78,3 years	Measured:	25.07.2013 9:39:24 (6,80)
Height / Weight:	165,0 cm 95,0 kg	Analyzed:	25.07.2013 9:42:50 (6,80)
Sex / Ethnic:	Female White		

ANCILLARY RESULTS [DualFemur]

Region	¹ BMD (g/cm ³)	^{2,7} Young-Adult (%) T-Score	³ Age-Matched (%) Z-Score	BMC (g)	Area (cm ²)
Neck Left	0,925	94 -0,5	109 0,7	4,6	5,0
Neck Right	0,969	99 -0,1	114 1,0	4,7	4,8
Neck Mean	0,947	97 -0,3	112 0,8	4,6	4,9
Neck Diff.	0,044	4 0,4	5 0,4	0,1	0,2
Wards Left	0,772	85 -1,1	111 0,6	2,6	3,4
Wards Right	0,822	90 -0,7	120 1,0	2,1	2,6
Wards Mean	0,827	88 -0,9	116 0,8	2,4	3,0
Wards Diff.	0,051	5 0,4	9 0,4	0,5	0,4
Troch Left	0,888	112 0,9	119 1,3	14,1	15,9
Troch Right	0,831	105 0,4	111 0,8	11,2	13,5
Troch Mean	0,859	109 0,6	115 1,0	12,7	14,7
Troch Diff.	0,058	7 0,5	8 0,5	2,9	2,4
Shaft Left	1,184	- -	- -	17,2	14,5
Shaft Right	1,136	- -	- -	17,3	15,2
Shaft Mean	1,160	- -	- -	17,2	14,9
Shaft Diff.	0,048	- -	- -	0,1	0,7
Total Left	1,015	101 0,1	119 1,3	35,9	35,4
Total Right	0,989	98 -0,2	116 1,1	33,1	33,5
Total Mean	1,002	99 0,0	117 1,2	34,5	34,4
Total Diff.	0,026	3 0,2	3 0,2	2,8	1,9

КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА

г.Владикавказ, ул.Титова, д.11

GE Lunar DPX-NT

Patient:	Tuloeva, Elena M	Physician:	G.A.Tamaeva
Birth Date:	13.03.1935 78,3 years	Measured:	25.07.2013 9:36:03 (6,80)
Height / Weight:	165,0 cm 95,0 kg	Analyzed:	25.07.2013 9:36:06 (6,80)
Sex / Ethnic:	Female White		

ANCILLARY RESULTS [AP Spine]

Region	¹ BMD (g/cm ³)	² Young-Adult (%) T-Score	³ Age-Matched (%) Z-Score	BMC (g)	Area (cm ²)	Width (cm)	Height (cm)
L1	1,030	91 -0,8	100 0,0	14,7	14,3	4,4	3,24
L2	1,097	91 -0,9	99 -0,1	15,6	14,2	4,4	3,24
L3	1,086	91 -0,9	98 -0,1	18,6	17,1	4,8	3,60
L4	1,031	86 -1,4	93 -0,6	20,4	19,8	5,0	3,96
L1-L2	1,063	92 -0,7	101 0,1	30,3	28,5	4,4	6,48
L1-L3	1,072	92 -0,8	100 0,0	48,9	45,6	4,5	10,08
L1-L4	1,059	90 -1,0	98 -0,2	69,3	65,4	4,6	14,04
L2-L3	1,091	91 -0,9	99 -0,1	34,2	31,3	4,6	6,84
L2-L4	1,068	89 -1,1	97 -0,3	54,6	51,1	4,7	10,80
L3-L4	1,056	88 -1,2	96 -0,4	39,0	36,9	4,9	7,56

Рисунок 15. Остеоденситограмма больной Т. после лечения спустя 6 месяцев

В данном клиническом примере продемонстрирован прирост МПКТ на фоне антиостеопоротической терапии препаратом кальцеин аванс у больных с ХСН и тенденция к нормализации маркеров костного метаболизма. У больной уменьшились жалобы на ухудшение координации движений и способности концентрации, шаткость и головокружение при ходьбе. Выявлена хорошая переносимость кальцемина аванс при его длительном применении.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОП – системное прогрессирующее метаболическое заболевание скелета, развивающееся вследствие нарушения баланса костного ремоделирования, приводящее к несостоятельности костной ткани и повышенному риску переломов [54,57,64,87].

ОП называют «безмолвной» эпидемией 21 века, ввиду его высокой распространенности и слабой выраженности внешних клинических признаков [22,76].

Наиболее грозным осложнением ОП являются переломы периферических костей и позвонков, которые существенно влияют на уровень общей заболеваемости, смертности и являются серьезной проблемой общественного здравоохранения [84,211,248].

Данные аудита по проблеме ОП в странах Центральной и Восточной Европы, проведенного в 2010 году, свидетельствуют, что в Российской Федерации 34 млн. жителей страны входят в группу потенциального риска остеопоротических переломов [3,6].

Не менее грозную эпидемию 21 века представляют собой ССЗ, которые на протяжении многих лет являются лидирующей причиной смертности во всем мире [60,88,140,144]. Исходом многих ССЗ является ХСН, распространенность которой неуклонно возрастает с каждым годом и ложится тяжелым социально-экономическим бременем на систему общественного здравоохранения [176,178,203,252].

В последние годы накапливается все больше данных о том, что пациенты с ХСН подвержены повышенному риску развития ОП и остеопоротических переломов [85,94,115]. Предположительно, ХСН связана с определенными факторами, которые способствуют снижению МПКТ и повышают риск возникновения остеопоротических переломов.

Изучению связи ОП и ССЗ посвящено немало исследований, однако их результаты весьма противоречивы и неоднозначны.

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования явилось изучение состояния костной ткани у больных с ХСН на фоне ГБ в сочетании с ИБС для понимания аспектов развития изменения плотности кости, определения клинико-патогенетической значимости выявленных нарушений и разработки оптимальных путей их коррекции.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- 1) определение МПКТ у больных с ХСН по данным остеоденситометрии;
- 2) оценка состояния кальциевого гомеостаза по уровню содержания общего Са и витамина D в сыворотке крови;
- 3) изучение процессов костного ремоделирования по уровню содержания ОКЦ, СТх в сыворотке крови;
- 4) выявление закономерностей изменения костной ткани в зависимости от проявлений ХСН;
- 5) разработка методов коррекции остеопении и остеопороза.

В работе использованы высокочувствительные иммуноферментные методы определения показателей (витамин D, ОКЦ, СТх) в сыворотке крови с использованием стандартных наборов фирмы «IDS», Великобритания.

МПКТ определяли на двухэнергетическом рентгеновском денситометре DPX-NT GeLunar, США. Областью интереса были поясничный отдел позвоночника (L_1-L_4), проксимальный отдел бедренной кости. Оценка состояния костной ткани проводилась с учетом минимальной величины Т-критерия. В группе мужчин до 50 лет и женщин до наступления менопаузы учитывался и Z-критерий. Для остеоденситометрической диагностики использовались критерии ВОЗ и рекомендации Международного общества клинической денситометрии (ISCD), согласно которым $T > -1,0$ SD - соответствует норме, $-2,5 < T \leq -1,0$ SD – остеопении, $T \leq -2,5$ SD – остеопорозу, $Z > -2,0$ SD – МПКТ в пределах ожидаемых показателей для возрастной группы, $Z \leq -2,0$ SD – МПКТ ниже ожидаемых значений по сравнению с возрастной нормой.

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.

Для решения поставленных задач обследовано 114 больных с ХСН на фоне ГБ в сочетании с ИБС в возрасте от 46 до 89 лет, в том числе 59 мужчин и 55 женщин. КГ составили 34 практически здоровых человека, идентичных по полу и возрасту обследованным больным, из них мужчин – 16, женщин – 18.

Диагноз ХСН выставлялся в соответствии с классификацией ХСН ОССН 2002 года. Для объективизации определения ФК использовали тест 6 – минутной ходьбы. Для мониторинга состояния больных использовали шкалу оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева 2000г.

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%).

Основной причиной, приведшей к развитию ХСН у обследованных лиц, в 100% случаев явилось сочетание ГБ и ИБС. Выбор нозологий, приведших к развитию ХСН, был неслучаен, т.к. именно эти заболевания являются наиболее значимыми формами сердечно-сосудистой патологии с позиций заболеваемости, инвалидности и смертности работоспособного населения. [24,45,81].

Стабильная стенокардия была выявлена у 88 человек (77,2%), перенесенный ИМ в анамнезе – у 37 (32,5%), различные формы нарушений ритма сердца – у 46 (40,4%).

В результате проведенного эхокардиографического исследования 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.

В зависимости от давности патологии ССС 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 ДЭП различной степени тяжести. ДЭП II степени была выявлена у 81 человека (88%), ДЭП III степени - у 11 человек (12%).

Анализ результатов остеоденситометрического исследования показал снижение МПКТ во всех обследованных участках скелета больных с ХСН, причем достоверно низкие показатели МПКТ были в области шейки бедра в сравнении с данными лиц КГ ($p < 0,05$).

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 ССС.

Настоящее исследование выявило у больных с ХСН зависимость между выраженностью нарушений МПКТ и стадией, ФК ХСН, дисфункцией миокарда ЛЖ, длительностью основного заболевания, приведшего к ХСН, возрастом обследованных.

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 данными лиц 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 лиц 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 систолодиастолическим типом дисфункции миокарда ЛЖ в сравнении с данным лиц КГ ($p < 0,01$) и данными 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.

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 [47]. 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 обследованных, что подтверждается существенным снижением МПКТ по Т-критерию у больных старше 60 лет в сравнении с данными больных моложе 60 лет ($p < 0,01$).

Длительность основного заболевания также играет важную роль в развитии остеопенического синдрома, о чем свидетельствуют достоверно низкие показатели МПКТ по Т-критерию больных с длительностью заболевания более 10 лет в сравнении с данными лиц КГ ($p < 0,01$) и данными больных с длительностью сердечно-сосудистой патологии менее 10 лет ($p < 0,001$).

Большинство заболеваний ССС (ИБС, ГБ, ХСН) сопряжены с внутриклеточной перегрузкой Са, в результате которой происходит накопление ионов Са в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов [13,16,62]. Накопленные в последние годы данные позволяют относить ОП, ИБС и ГБ к «кальций-дефицитным болезням» [34]. В настоящее время внимание ученых направлено на изучение роли нарушений кальциевого гомеостаза, имеющей важное значение как для костной ткани, так и ССС.

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.

Исследование выявило, что 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 патологией ССС уже на ранних этапах развития остеопении и ОП.

Обнаруженные достоверные различия содержания общего Са в сыворотке крови больных с ХСН II Б стадии в сравнении с данными лиц КГ ($p < 0,02$) и данными больных с ХСН II А стадии ($p < 0,05$) свидетельствуют о том, что стадия заболевания влияет на кальциевый баланс. Кроме того, выявлены достоверные различия содержания общего Са в сыворотке крови у больных с ХСН II Б ФК III в сравнении с данными показателей КГ ($p < 0,02$). Все это свидетельствует о том, что проявления ХСН влияют на кальциевый обмен. По-видимому, неадекватная перфузия органов желудочно-кишечного тракта при ХСН приводит к мальабсорбции Са.

Проанализировано содержание общего Са у больных с ХСН в зависимости от типа дисфункции миокарда ЛЖ. У больных с систолическим типом дисфункции миокарда ЛЖ концентрация общего Са в сыворотке крови достоверно ниже, чем у лиц КГ ($p<0,01$) и ниже, чем у больных с диастолическим типом дисфункции миокарда ЛЖ ($p<0,01$). Возможно, это объясняется особенностью группы больных с систолической дисфункцией миокарда ЛЖ, куда входили больные с постинфарктным кардиосклерозом.

Проведенный анализ содержания общего Са в сыворотке крови больных до 60 лет выявил достоверное его снижение в сравнении с данными лиц КГ идентичного возраста ($p<0,02$). 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 [100,146,181,255].

Проанализированы показатели витамина D в сыворотке крови больных в зависимости от минеральной плотности кости. Уровень витамина D в сыворотке крови больных ХСН с ОП был достоверно ниже, чем у лиц КГ ($p<0,01$). У больных ХСН с остеопенией концентрация витамина D в сыворотке крови достоверно ниже, чем у лиц КГ ($p<0,05$). Данные результаты отражают взаимосвязь показателей витамина D и МПКТ больных.

При изучении содержания витамина D в сыворотке крови больных с ХСН получено достоверное снижение его концентрации в сравнении с данными лиц КГ ($p<0,05$).

У больных с ХСН II Б стадии обнаружено достоверное снижение концентрации витамина D в сыворотке крови в сравнении с данными лиц КГ ($p<0,01$) и данными больных с ХСН II А стадии ($p<0,05$). 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 ($r=0,45$) в группе больных с ХСН II Б стадии.

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 ($p<0,01$).

Проведенный анализ в зависимости от типа дисфункции миокарда ЛЖ выявил снижение концентрации витамина D в сыворотке крови больных с систолодиастолическим типом дисфункции миокарда ЛЖ в сравнении с показателями КГ ($p<0,01$), что является подтверждением изменений кальций-регулирующих систем организма у больных ССЗ, осложненными 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 заболевания более 10 лет в сравнении с данными лиц КГ ($p<0,05$).

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.

При изучении содержания ОКЦ в сыворотке крови у больных ХСН выявлена зависимость между изменениями его уровня и минеральной плотностью кости, полом обследуемых, длительностью основного заболевания, приведшего к ХСН.

Исследование выявило, что у больных с нормальной МПКТ содержание ОКЦ в сыворотке крови достоверно ниже в сравнении с данными лиц КГ ($p<0,05$). По-видимому, уже на ранних этапах развития остеопенического синдрома наблюдается нарушение процессов костеобразования.

Результаты проведенного корреляционного анализа выявили отрицательную связь 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 ($p<0,001$) 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 длительностью сердечно-сосудистой патологии менее 10 лет ($p<0,05$).

Изучение содержания СТх в сыворотке крови больных в зависимости от минеральной плотности кости выявило повышение его концентрации у лиц с ХСН с ОП в сравнении с данными лиц КГ ($p<0,01$).

При анализе содержания СТх в сыворотке крови в группе больных с ХСН получено достоверное повышение его уровня в сравнении с данными лиц КГ ($p<0,01$).

В работе продемонстрировано, что костная резорбция ускорена у больных с более тяжелыми проявлениями ХСН. Концентрация СТх в сыворотке крови больных с ХСН II Б стадии была достоверно выше, чем у лиц КГ ($p<0,01$) и выше, чем у пациентов с ХСН II А стадии ($p<0,02$). У лиц с ХСН II А ФК III концентрация СТх в сыворотке крови была выше, чем у лиц КГ ($p<0,02$). Содержание СТх в сыворотке крови больных было существенно выше у лиц с ХСН II Б ФК III в сравнении с показателями КГ ($p<0,01$) и выше, чем у лиц с ХСН II А ФК II ($p<0,01$).

Снижение физической активности также влияет на процессы костной резорбции. Повышение концентрации СТх в сыворотке крови наблюдалось у больных с III ФК ХСН в сравнении с данными лиц КГ ($p<0,01$) и пациентами со II ФК ХСН ($p<0,02$).

Проанализированы показатели СТх в сыворотке крови больных в зависимости от типа дисфункции миокарда ЛЖ. У больных с систолическим типом дисфункции миокарда ЛЖ концентрация СТх в сыворотке крови была достоверно выше, чем у лиц КГ ($p<0,01$) и выше, чем у больных с диастолической дисфункцией ($p<0,05$). Также отмечалось повышение уровня СТх в сыворотке крови у больных с систолодиастолическим типом дисфункции в сравнении с данными лиц КГ ($p<0,02$). Это является косвенным подтверждением взаимосвязи атеросклероза и резорбтивных процессов кости.

У женщин с ХСН концентрация СТх в сыворотке крови была выше, чем у женщин КГ ($p<0,001$) и выше, чем у мужчин с ХСН ($p<0,05$). У мужчин с ХСН концентрация СТх была достоверно выше, чем у мужчин КГ ($p<0,05$). Обнаруженные гендерные различия в содержании СТх в сыворотке крови больных свидетельствуют о преобладании костной резорбции у женщин с ХСН.

Результаты анализа содержания СТх в сыворотке крови больных выявили достоверное повышение его у лиц с ХСН до 60 лет в сравнении с данными лиц КГ ($p<0,05$).

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

Следовательно, при ХСН процессы ремоделирования костной ткани проходят с ускорением костной резорбции, что подтверждается обратной связью между показателями СТх и МПКТ ($r=-0,36$) в группе больных с ХСН. 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, обусловленного дефицитом витамина D и тяжестью ХСН. Сочетание атеросклеротических изменений (постинфарктный кардиосклероз; кальцификация аорты по данным эхокардиографического исследования), нарушение печеночного кровотока (синтез витамина D), а также гиподинамия у больных с ХСН являются факторами развития ОП. Нельзя забывать и о том, что прием некоторых лекарственных препаратов (петлевых диуретиков, антагонистов витамина К), используемых при лечении ХСН, также способствует снижению МПКТ [98,188].

В литературе есть сведения об изучении взаимосвязи атеросклероза и ОП [99,102,239]. Результаты данной работы указывают на низкие показатели МПКТ у больных с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе, а также найдено подтверждение влияния постинфарктного кардиосклероза на плотность кости при изучении состояния костной ткани у больных с систолическим и систолодиастолическим типом дисфункции миокарда ЛЖ. Кроме этого, получены данные о достоверно высокой костной резорбции в группах больных с систолической и систолодиастолической дисфункцией.

Исследование показало, что при длительности заболевания более 10 лет МПКТ достоверно ниже, чем у больных с давностью сердечно-сосудистой патологии менее 10 лет, и сопровождается гиповитаминозом D.

Обнаружены более низкие показатели плотности костной ткани у больных старше 60 лет, но достоверные изменения содержания общего Са и СТх в сыворотке крови у лиц моложе 60 лет говорят об активной резорбции костной ткани, именно в этом возрасте.

По результатам изучения маркеров ремоделирования костной ткани определен высокий костный метаболизм у больных с ХСН.

В целом, по результатам работы, можно заключить, что у больных с ХСН на фоне ГБ в сочетании с ИБС формируется многофакторность развития остеопении и остеопороза и риска развития переломов костей.

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 с заболеваниями ССС сопряжены с риском развития фибрилляции предсердий [231].

Таким образом, выбор препарата для коррекции состояния костной ткани у больных с ХСН был неслучаен. Для этой цели был определен препарат кальцецин адванс, имеющий в своем составе, помимо витамина D и Са, микроэлементы, необходимые для улучшения мышечного тонуса и координации больных с заболеваниями ССС. Что касается содержания 400 МЕ витамина D в суточной дозе, то было показано [96], что даже такие дозы витамина D в сочетании с Са снижают риск развития переломов.

Преимуществом препарата кальцецин адванс является комбинированная цитратно-карбонатная форма, а как известно, цитрат Са снижает зависимость процесса биодоступности Са от состояния слизистой желудочно-кишечного тракта, даже в случае длительного применения препятствует конкрементообразованию в мочевыводящей системе, уменьшает избыточную продукцию ПТГ, в то время как карбонат Са - это источник элементарного Са, который является строительным компонентом для костной ткани, регулирует проницаемость стенки сосудов, участвует в регуляции проводимости в синапсах и нейро-мышечных соединениях, сократительной активности скелетной и гладкой мускулатуры. Также к преимуществам кальцемина адванс можно отнести наличие в его составе следующих микроэлементов: *магния* (40 мг в 1 таблетке) – способного снижать уровень холестерина, тормозящего отложения Са в стенках кровеносных сосудов и клапанах сердца, обладающего антиагрегантным действием, что особенно важно для людей с

ССЗ; являющегося дополнительным фактором повышения биодоступности Са; принимающего участие в метаболизме костной ткани, препятствуя деминерализации костей, передаче нервного возбуждения; при дефиците которого могут происходить непроизвольные судороги, тремор и спазмы в мышцах; *цинка* (7,5 мг) – важного регулятора функционирования нервной системы, нормализующего функции мозжечка, улучшающего внимание, при дефиците которого нарушается пространственная ориентация; регулирующего секрецию кальцитонина, принимающего участие в продукции ОБ коллагена 1-го типа; *марганца* (1,8 мг) – также необходимого для работы центральной нервной системы, нормализующего мышечный тонус, синтез гликозаминогликанов, незаменимых для формирования костной и хрящевой ткани и дублирующего кальций-сберегающие функции витамина D; *меди* (1 мг) – принимающей участие в построении коллагена, эластина, образующих матрицу костной и хрящевой ткани, и тормозящей деминерализацию костных структур; участвующей в образовании миелиновых оболочек нервов, дегенерация которых приводит к тяжелым нарушениям нервной системы; *бора* (250 мкг) – препятствующего разрежению костных структур, участвующего в процессах, происходящих в центральной нервной системе и мозге, поддерживающего в норме состояние мышечной ткани и регулирующего активность ПТГ и через него – обмен Са, магния, фосфора и холекальциферола; при дефиците бора нарушается концентрация внимания.

Кальцецин адванс назначался внутрь по 1 таблетке 2 раза в день во время еды на протяжении 6 месяцев. Оценка эффективности антиостеопоротической терапии проводилась по результатам остеоденситометрии и маркерам костного ремоделирования в динамике.

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.

Известен анаболический эффект витамина D на костное ремоделирование с замедлением резорбтивных процессов через ОБ. Прием витамина D у лиц с заболеваниями ССС, осложненными ХСН активизирует функцию ОБ и через систему RANKL-RANK-OPG ингибирует костную резорбцию [166,241]. Это подтверждается тем, что 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 кальцеин 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 ($p < 0,01$).

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 кальцеина адванс выявлена его хорошая переносимость. 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 витамина D и уровня 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.

В качестве антиостеопоротической профилактики больным с ХСН, развившейся на фоне ГБ в сочетании с ИБС может быть рекомендован препарат кальцеин адванс.

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 кальцеин 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 кальцемин адванс в качестве антиостеопоротической профилактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров, А.Е. Витамин D-зависимая продукция антимикробных пептидов / А.Е. Абатуров, Н.Ю. Завгородняя // Здоровье ребенка. – 2012. – № 1(36). - С. 105-111.
2. Алехнович, Л.И. Лабораторная диагностика нарушений фосфорно-кальциевого обмена в организме. Учебно-методическое пособие / Л.И. Алехнович, Э.В. Руденко, Ю.И. Степанова, В.С. Камышников. - Минск: БелМАПО, 2011. – 28 с.
3. Аметов, А.С. Бисфосфонаты – «золотой стандарт» в лечении остеопороза / А.С. Аметов, Е.В. Доскина // Русский медицинский журнал. - 2011. - Т. 19. - № 27. - С. 1700-1706.
4. Аникин, С.Г. Бисфосфонаты: что мы знаем о нежелательных явлениях, связанных с их применением / С.Г. Аникин, Н.В. Торопцова // Фарматека. – 2012. - № 19(252). - С. 81-87.
5. Аникин, С.Г. Остеопороз и С-реактивный белок / С.Г. Аникин, Л.И. Беневоленская, Е.Н. Александрова // Научно-практическая ревматология. – 2010. - №1. - С. 46-50.
6. Аудит состояния проблемы ОП в странах Восточной Европы и Центральной Азии – 2010 / International osteoporosis foundation. – 2011 // URL: http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Audit%20Eastern%20Europe_Central%20Asia/Eastern_European_Central_Asian_Audit_2010-RU.pdf
7. Афанасьев, Ю.И. Гистология, цитология и эмбриология / Ю.И. Афанасьев, С.Л. Кузнецов, Н.А. Юрина. - 6-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2006. - 744 с.
8. Баранова, О.В. Современные возможности лучевых методов диагностики остеопороза / О.В. Баранова, Э.Е. Малевич // Медицинские новости. – 2009. - № 10. – С.12-16.
9. Белая, Ж.Е. Роль факторов риска в диагностике остеопороза и принятии решения о назначении терапии. Эффективность бисфосфонатов в лечении

остеопороза / Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Н.В. Сосунова // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17. - С. 706-711.

10. Беленков, Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 432 с.

11. Бланкова, З.Н. Влияние гормонзаместительной терапии на состояние сосудистой стенки у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с субклиническим гипотиреозом / З.Н. Бланкова, Е.М. Серединина, Б.Д. Кулев и др. // Сердечная Недостаточность. - 2012. - Т. 13. - № 3. - С. 167-171.

12. Бойцов, С.А. Центральные и периферические механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности / С.А. Бойцов // Сердечная недостаточность. - 2005. – Т. 6.- № 2. - С. 78-83.

13. Булгак, А.Г. Современный взгляд на проблему хронической сердечной недостаточности / А.Г. Булгак, Ю.П. Островский, Л.В. Рачок и др. // Кардиология в Беларуси. - 2009. - №3 (04). - С.114-127.

14. Буслаева, Г.Н. Значение кальция для организма и влияние питания на его метаболизм / Г. Н. Буслаева // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2009. - № 3. - С. 4-7.

15. Васюк, Ю.А. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных / Ю.А. Васюк, О.П. Дударенко, Е.Н. Ющук и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2006. – Т. 2. - № 4. - С. 63-70.

16. Ватутин, Н.Т. Хроническая сердечная недостаточность, обусловленная ишемической болезнью сердца / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, А.Н. Шевелек и др. // Серцева недостатність. – 2010. – № 2. – С. 95-106.

17. Верткин, А.Л. Международный опыт и российский менталитет в профилактике и лечении остеопороза / А.Л. Верткин, А.В. Наумов, М.М. Шамуилова и др. // Русский медицинский журнал. - 2010. - Т. 18. - № 2. - С. 55-59.

18. Верткин, А.Л. Остеопороз—компонент сердечно-сосудистого континуума / А.Л. Верткин, А.В. Наумов, Е.И. Горулева и др. // Лечащий врач. - 2012. - № 2. – С. 6-11.
19. Гависова, А.А. Остеопороз: современный взгляд на проблему / А.А. Гависова, М.А. Твердикова, О.В. Якушевская // Русский медицинский журнал. - 2012. - Т. 20. – № 21. - С. 1110-1116.
20. Глухов, А.В. Остеопороз и хроническое обструктивное заболевание легких / А.В. Глухов, Н.Е. Моногарова, Н.С. Кабанец и др. // Новости медицины и фармации. - 2010. - № 13-14. - С. 25-27.
21. Головач, И.Ю. Бисфосфонаты и атипичные переломы бедра: современное состояние проблемы и ответы на дискуссионные вопросы / И.Ю. Головач // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. - № 1(5). – С. 62-69.
22. Горобец, Л.Н. Проблема остеопороза у больных с психическими расстройствами при нейролептической терапии / Л.Н. Горобец, Т.П. Поляковская, А.В. Литвинов и др. // Социальная и клиническая психиатрия. - 2012. - Т. 22. - № 3. - С. 107-112.
23. Гречишкин, А.К. Минеральная плотность костной ткани у больных с диабетическими поражениями нижних конечностей (обзор литературы) / А.К. Гречишкин, А.А. Свешников // Гений ортопедии. – 2009. – № 1. – С. 121-127.
24. Гуревич, М.А. Особенности клинического течения и лечения ишемической болезни сердца у женщин / М.А. Гуревич, Л.В. Архипова // Consilium Medicum. Болезни сердца и сосудов. – 2009. – Т. 4. - № 1. - С. 9-15.
25. Дедов, И.И. Остеопороз—от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX—XXI века / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Ж.Е. Белая и др. // Проблемы эндокринологии. - 2011. - Т. 57. - № 1. - С. 35-45.
26. Добровольская, О.В. Остеопороз и его осложнения: приверженность лечению и возможности ее повышения / О.В. Добровольская, О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова // Современная ревматология. – 2011. – № 3. – С. 30-33.

27. Дыдыкина, И.С. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение / И.С. Дыдыкина, Л.И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. - 2011. - № 3. - С. 13-17.
28. Ершова, О.Б. Комментарии к практическому использованию российских клинических рекомендаций по остеопорозу // Остеопороз и остеопатии. - 2010. - № 2. - С. 39-48.
29. Ершова, О.Б. Фармакотерапия остеопороза. Применение препарата Тевабон / О.Б. Ершова, К.Ю. Белова, А.В. Назарова // Русский медицинский журнал. - 2011. - Т. 19. - № 25. - С. 1538-1542.
30. Ефремова, О.А. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности / О.А. Ефремова, Л.А. Камышникова // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2009. – Т. 67. - № 8. – С. 11-24.
31. Желязкова-Савова, М.Д. Некарбоксилированный остеокальцин у женщин в постменопаузе, получающих лечение гемодиализом // М.Д. Желязкова-Савова, Б.Т. Галунска, Д.И. Герова и др. // Нефрология. - 2011. - Т. 15. - № 3. - С. 35-39.
32. Зазерская, И.Е. Применение стронция ранелата в терапии постменопаузального остеопороза / И.Е. Зазерская, Л.В. Кузнецова // Проблемы эндокринологии. - 2011. - Т. 57. - № 2. - С. 46-51.
33. Ивашенко, С.В. Изменение содержания в крови кроликов метаболитов костной ткани после воздействия на неё низкочастотным ультразвуком / С.В. Ивашенко, В.С. Улащик, И.В. Семак и др. // Медицинский журнал. - 2010. - № 4(34). - С. 64-67.
34. Исмаилов, С.И. Остеопороз и низкоэнергетические переломы шейки бедра как осложнение различных эндокринных заболеваний // С.И. Исмаилов, Д.Ш. Ходжамбердиева, Н.Т. Рихсиева // Международный эндокринологический журнал. – 2013. - №5(53). – С. 113-120.
35. Калюжин, В.В. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы / В.В. Калюжин, А.Т. Тепляков, Ю.Ю. Вечерский и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. - № 4. - С.71-79.

36. Камышникова, Л.А. Диастолическая дисфункция при хронической сердечной недостаточности – основные диагностические параметры и критерии тяжести / Л.А. Камышникова, О.А. Ефремова // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2009. – Т. 59. – № 7. – С.9-13.
37. Караськов, А.М. Дисбаланс химических элементов в прогрессировании сердечной недостаточности у больных ИБС / А.М. Караськов, О.В. Каменская, Е.Н. Левичева и др. // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12. - № 2. - С. 86-90.
38. Карякина, Е.В. Особенности ремоделирования костной ткани при воспалительных и дегенеративных заболеваниях тазобедренного сустава / Е.В. Карякина, Е.А. Персова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5. - № 2. - С. 227–230.
39. Квашнина, Л.В. Коррекция нарушений метаболизма кальция и витамина D у детей с синдромом мальабсорбции / Л.В. Квашнина // Современная педиатрия. – 2012. - № 7(47). - С. 150-156.
40. Кобыляну, Г.Н. Общие вопросы диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности / Г.Н. Кобыляну, О.Л. Романова // Земский врач. – 2010. - №2. – С. 5-7.
41. Корж, Н.А. Альфакальцидол в лечении остеопороза и профилактике остеопоротических переломов / Н.А. Корж, Н.В. Дедух, Е.А. Побел // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2011. - № 3. - С. 117–124.
42. Корж, Н.А. Профилактика остеопороза и остеопоротических переломов / Н.А. Корж, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2010. - № 3. – С. 120–124.
43. Коровина, Н.А. Варианты остеопений при тубулоинтерстициальных заболеваниях почек у детей / Н.А. Коровина, В. И. Свинцицкая // Педиатрия. – 2010. – Т. 89. – № 6. – С. 12-16.
44. Коровина, Н.А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева // Педиатрия. - 2008. - Т. 87. - № 4. - С. 124-130.

45. Кузьминова, Н. В. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью / Н.В. Кузьминова, В.К. Серкова // Український терапевтичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 21-27.
46. Ланг, Р.М. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / Р.М. Ланг // Приложение 1 к Российскому кардиологическому журналу. – 2012. - №3 (95). – С. 1-28.
47. Лесняк, О.М. Остеопороз (Клинические рекомендации) / под редакцией О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.-272 с.
48. Лесняк, О.М. Современные возможности медикаментозного лечения постменопаузального остеопороза и пути решения проблем комплаентности / О.М. Лесняк, А.Г. Закроева // Лечащий врач. - 2012. - № 7. - С. 94-99.
49. Лукашов, С.Н. Кальцитонин – гормон и лекарство / С.Н. Лукашов, С.А. Безбородько, И.П. Кувик // Український терапевтичний журнал. - 2009. - № 2. – С. 22-25.
50. Мареев, В.Ю. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов и др. // Сердечная Недостаточность. - 2013. - Т. 14. - № 7(81). - С. 379-472.
51. Мирина, Е.Ю. Остеопороз. Принципы диагностики и лечения / Е. Ю. Мирина // Русский медицинский журнал. - 2012. - Т. 20. - № 13. - С. 638-640.
52. Миронов, С.П. Организационные аспекты проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии / С. П. Миронов, С.С. Родионова, Т.М. Андреева // Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. - 2009. - № 1. – С. 3-7.
53. Моисеев, В.С. Внутренние болезни: учебник в 2 томах / под редакцией В.С. Моисеева, А.И. Мартынова, Н.А. Мухина. - 3-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т. 1. - 960 с.
54. Муралева, Н.А. Остеопороз как проявление генетически детерминированного синдрома преждевременного старения у крыс OXYS /

Н.А. Муралева, А.А. Макеев, Н.Г. Колосова // Информационный вестник ВОГиС. – 2010. – Т. 14. - № 4. - С. 706-712.

55. Напалков, Д.А. Патогенез и возможности современного лечения отеочного синдрома при хронической сердечной недостаточности / Д.А. Напалков // Лечащий врач. - 2009. - № 7. - С. 24-28.

56. Наумов, А.В. Кальций и витамин D3 - базисная фармакотерапия соматической полиморбидности / А.В. Наумов, А.Л. Верткин // Лечащий врач. – 2013. – № 3. – С. 72-76.

57. Наумов, А.В. Распространенность и течение остеопороза у пациентов с соматическими заболеваниями / А.В. Наумов // Международный эндокринологический журнал. – 2010. - №6 (30). - С. 107–115.

58. Наумов, А.В. Распространенность и течение остеопороза у пациентов с соматическими заболеваниями: автореф. дис. докт. мед. наук. / А.В. Наумов. – Москва, 2010. – 51 с.

59. Никитинская, О.А. Деносумаб – первый генно-инженерный препарат в лечении остеопороза / О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова // Современная ревматология. – 2012. - № 3. - С. 68-73.

60. Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики / Р.Г. Оганов // Федеральный справочник. Здравоохранение России. – 2013 // URL: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2013/IV/Oganov.pdf>

61. Огороков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Огороков. - М.: Медицинская литература, 2007. - Т. 8. - 432 с.

62. Ослопова, Ю.В. Эффективность пропafenона в лечении экстрасистол / Ю.В. Ослопова // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91. – № 2. - С. 152-158.

63. Поворознюк, В.В. Минеральная плотность костной ткани у женщин разного возраста Донецкой области / В.В. Поворознюк, Ф.В. Климовицкий,

- Н.И. Дзерович // Проблемы старения и долголетия. - 2013. - Т. 22. - № 1. – С. 77-85.
64. Поворознюк, В.В. Унифицированные опросники в диагностике остеопороза / В.В. Поворознюк, Н.И. Дзерович // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – № 3. – С. 7-13.
65. Почкайло, А.С. Диагностика нарушений формирования костной ткани и остеопороза у детей / А.С. Почкайло, В.Ф. Жерносек, Е.В. Руденко и др. // Медицинские новости. – 2009. - № 12(180). – С. 17-22.
66. Ростиславина, И.О. Комбинированная терапия бивалосом и альфакальцидолом в коррекции минеральной плотности костной ткани и предотвращении остеопоротических переломов / И.О. Ростиславина, Л.К. Пешехонова, Д.В. Пешехонов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2011. - Т. IV. - № 2. - С. 321-324.
67. Рыбакова, М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. - 2-е изд., испр. и доп. - М.: Издательский дом Видар-М., 2008. - 544 с.
68. Рычкова, Т.А. Возрастные аспекты кальциевого гомеостаза / Т.А. Рычкова, Л.П. Черепяхина // Здоровье ребенка. - 2010. - №4(25). - С. 95-98.
69. Савченкова, Л. В. Патогенез хронической сердечной недостаточности: эволюция представлений (обзор литературы) / Л.В. Савченкова, И.П. Белоусова, Т.В. Афонина / Журнал Академії медичних наук України. – 2007. – Т. 13. - № 2. – С. 216-228.
70. Сагаловски, С. RANKL-RANK-OPG система и моделирование кости: новые подходы к лечению остеопороза / С. Сагаловски, М. Шёнерт. // Клінічна та експериментальна патологія. - 2011г. - Т. X. – № 2 (36). - Ч.1. – С. 146-153.
71. Свешников, А.А. Пороговые величины минеральной плотности костей скелета и частота переломов / А.А. Свешников, Д.С. Астапенков // Гений Ортопедии. - 2010. - № 2. - С. 85-90.

72. Семин, С.Г. Перспективы изучения биологической роли витамина D / С.Г. Семин, Л.В. Волкова, А.Б. Моисеев и др. // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – № 2. – С. 122-131.
73. Скрипникова, И.А. Остеопороз - медицинская и социальная проблема / И.А. Скрипникова, Р.Г. Оганов // Профилактическая медицина. - 2009. - Т. 12. - № 6. - С. 8-13.
74. Судаков, Д.С. Гормональная регуляция фосфорно-кальциевого гомеостаза при беременности / Д.С. Судаков, И.Е. Зазерская, А.В. Смирнов и др. // Лабораторная медицина. – 2011. - № 11. – С. 71-74.
75. Торопцова, Н.В. Лечение остеопороза: опыт применения алендроната / Н.В. Торопцова // Русский медицинский журнал. - 2010. - Т. 18. - № 2. - С. 86-89.
76. Торопцова, Н.В. Остеопороз: взгляд на проблему диагностики и лечения / Н.В. Торопцова // Современная ревматология. - 2009. - №3. - С. 68-72.
77. Торопцова, Н.В. Реальная клиническая практика: насколько оправдано назначение генериков / Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium medicum. - 2010. – № 2. – С. 42-45.
78. Тотров, И.Н. Механизмы развития остеопороза у больных ревматоидным артритом / И.Н. Тотров, З.В. Хетагурова. - Владикавказ: ИПО СОИГСИ им. В.И. Абаева и Правительства РСО-А., 2010. - 128 с.
79. Тотров, И.Н. Ремоделирование костной ткани у больных ревматоидным артритом / И.Н. Тотров, А.С. Медоева, З.В. Хетагурова и др. // Владикавказский медико-биологический вестник. - 2011. - Т. XIII. - № 20-21. - С. 176-180.
80. Улумбеков, Э.Г. Гистология, эмбриология и цитология / Э.Г. Улумбеков, Ю.А. Челышев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 408 с.
81. Утева, А.Г. Трофологический статус и липидный обмен у больных хронической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста / А.Г. Утева // Практическая медицина. - 2013. - № 3(71). - С. 109-112.

82. Фролова, Э.Б. Современное представление о хронической сердечной недостаточности / Э.Б. Фролова, М.Ф. Яушев // Вестник современной клинической медицины. - 2013. – Т. 6. - № 2. - С. 87-93.
83. 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 // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1 // URL: www.science-education.ru/115-12109.
84. 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.
85. 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.
86. Хитров, Н. А. Школа фармаколога: остеопороз / Н.А. Хитров // Российские аптеки. - 2010. - № 23. - С. 26-30.
87. Чернышова, И.В. Роль экзокринной недостаточности поджелудочной железы в снижении минеральной плотности костной ткани у больных хроническим панкреатитом / И.В. Чернышова, В.Н. Дроздов, Л.В. Винокурова и др. // Вестник клуба панкреатологов. – 2011. - С. 36-39.
88. Шальнова, С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С.А. Шальнова, А.О. Конради, Ю.А. Карпов и др. // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 5(97). - С. 6-11.
89. Шахт, Е. Влияние альфакальцидола на прочность костной ткани и силу скелетных мышц, риск падений и переломов / Е. Шахт, Ф. Ричи, Д.В.

Реджинстер // Русский Медицинский Журнал. - 2009. – Т. 17. - № 9. - С. 632-641.

90. Шахт, Е. Комбинированное лечение остеопороза: аналоги бисфосфонатов и аналоги гормона витамина D / Е. Шахт, Л. Дукас, Ф. Риччи // Русский медицинский журнал. - 2009. - Т. 17. - № 3. - С. 195-204.

91. Шварц, Г.Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты / Г.Я. Шварц // Травма. - 2009. - Т. 10. - №4. – С. 466-475.

92. Яблучанский, Н.И. Остеопороз. В помощь практическому врачу / Н.И. Яблучанский, Н.В. Лысенко. - Харьков: ХНУ, 2011. – 172 с.

93. Яковлев В.М. Сердечная недостаточность в пожилом возрасте / В.М. Яковлев, Р.С. Карпов, А.И. Ягода. – Ставрополь, 2008. –169 с.

94. Abou-Raya, S. Osteoporosis and congestive heart failure (CHF) in the elderly patient: double disease burden / S. Abou-Raya, A. Abou-Raya // Arch Gerontol Geriatr. - 2009. – Vol. 49(2). – P. 250-254.

95. Abrahamsen, B. Low doses of vitamin D with calcium reduce the risk of fractures: patient level analysis of 68500 patients from seven major vitamin D trials in the US and Europe / B. Abrahamsen, T. Masud, J.A. Robbins et al. // Bone. - 2009. - Vol. 44 (Suppl 2). - S228–229.

96. Abrahamsen, B. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe / B. Abrahamsen, T. Masud, A. Avenell et al. // BMJ. - 2010. – Vol. 340. - b5463.

97. Agarwal, M. Is vitamin D deficiency associated with heart failure? A review of current evidence / M. Agarwal, A. Phan, R.Jr. Willix et al. // J Cardiovasc Pharmacol Ther. – 2011. - Vol. 16(3-4). - P. 354-363.

98. Aluoch, A.O. Heart failure as a risk factor for osteoporosis and fractures / A.O. Aluoch, R. Jessee, H. Habal et al. // Curr Osteoporos Rep. – 2012. - Vol. 10(4). – P. 258-269.

99. Anagnostis, P. Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities? / P. Anagnostis, A. Karagiannis, A.I. Kakafika et al. // *Osteoporos Int.* – 2009. - Vol. 20(2). - P. 197-207.
100. Anderson, J.L. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general health care population / J.L. Anderson, H.T. May, B.D. Horne et al. / Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group // *Am J Cardiol.* - 2010. - Vol. 106(7). - P. 963-968.
101. Andress, D. Nonclassical aspects of differential vitamin D receptor activation: implications for survival in patients with chronic kidney disease / D. Andress // *Drugs.* – 2007. - Vol. 67(14). - P. 1999-2012.
102. Aronow, W.S. Osteoporosis, osteopenia, and atherosclerotic vascular disease / W.S. Aronow // *Arch Med Sci.* – 2011. - Vol. 7(1). – P. 21-26.
103. Artaza, J.N. VD (1,25D) inhibits cardiomyoblasts cell proliferation by promoting cell cycle arrest and enhances cardiomyotubes formation without inducing apoptosis / J.N. Artaza, K.C. Norris // *J Investig Med.* - 2009. - Vol. 57. - P. 112.
104. Artaza, J.N. Vitamin D and the cardiovascular system / J.N. Artaza, R. Mehrotra, K.C. Norris // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2009. - Vol. 4(9). - P. 1515-1522.
105. Badel, T. Pathophysiology of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate / T. Badel, I.S. Pavicin, A.J. Carek et al. // *Coll Antropol.* – 2013. – Vol. 37(2). - P. 645-651.
106. Bennion, A.S. Effect of Serum Vitamin D Levels on Cardiovascular Mortality and Cardiovascular Disease Risk / A.S. Bennion, K.E. Luthy, D.S. Freeborn et al. // *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine.* – 2012. – Vol. 17(3). – P. 206-211.
107. Bergmann, P. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club / P. Bergmann, J-J. Body, S. Boonen et al. // *Int J Clin Pract.* – 2009. - Vol. 63(1). - P. 19–26.

108. Black, D.M. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis / D.M. Black, P.D. Delmas, R. Eastell et al. // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 356(18). – P. 1809-1822.
109. Blumer, M.J.F. Role of tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) in long bone development / M.J.F. Blumer, B. Hausott, C. Schwarzer et al. // *Mech Dev.* – 2012. - Vol. 129(5-8). – P. 162-176.
110. Body, J.J. Extraskelatal benefits and risks of calcium, vitamin D and anti-osteoporosis medications / J.J. Body, P. Bergmann, S. Boonen et al. // *Osteoporos Int.* – 2012. –Vol. 23 (Suppl 1). - S1-23.
111. Brady, J.J. Limited utility of tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b in assessing response to therapy in osteoporosis / J.J. Brady, R.K. Crowley, B.F. Murray et al. // *Irish journal of medical science.* - 2014. – Vol. 183(1). – P. 47-52.
112. Braunwald, E. Heart Failure / E. Braunwald // *JACC Heart Fail.* – 2013. - Vol. 1(1). - P. 1-20.
113. Braunwald, E. Research Advances in Heart Failure: A Compendium / E. Braunwald // *Circulation research.* – 2013. – Vol. 113. – P. 633-645.
114. Brincat, M. EMAS position statement: Bone densitometry screening for osteoporosis / M. Brincat, J. Calleja-Agius, C.T. Erel et al. // *Maturitas.* – 2011. - Vol. 68(1). - P. 98-101.
115. Carbone, L. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study / L. Carbone, P. Buzková, H.A. Fink et al. // *Eur Heart J.* - 2010. - Vol. 31(1). – P. 77-84.
116. Cardwell, C.R. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer / C.R. Cardwell, C.C. Abnet, M.M. Cantwell et al. // *JAMA.* – 2010. – Vol. 304(6). - P. 657–663.
117. Carrelli, A.L. Vitamin D deficiency is associated with subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan study / A.L. Carrelli, M.D. Walker, H. Lowe et al. // *Stroke.* – 2011. - Vol. 42(8). - P. 2240-2245.
118. Cassidy-Bushrow, A.E. Matrix gla protein gene polymorphism is associated with increased coronary artery calcification progression / A.E. Cassidy-Bushrow,

- L.F. Bielak, A.M. Levin et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2013. - Vol. 33(3). - P. 645-651.
119. Christakos, S. Vitamin D: is there a role in extraskeletal health? / S. Christakos, H.F. DeLuca // *Endocrinology.* – 2011. - Vol. 152(8). – P. 2930-2936.
120. Cianferotti, L. A review on strontium ranelate long-term antifracture efficacy in the treatment of postmenopausal osteoporosis / L. Cianferotti, F. D'Asta, M.L. Brandi // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* – 2013. – Vol. 5(3). – P. 127-139.
121. Civitelli, R. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice / R. Civitelli, R. Armamento-Villareal, N. Napoli // *Osteoporos Int.* – 2009. - Vol. 20(6). - P. 843–851.
122. Clarke, B. Normal bone anatomy and physiology / B. Clarke // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2008. - Vol. 3 (Suppl 3). - S131-139.
123. Compston, J. Osteoporosis: social and economic impact / J. Compston // *Radiol Clin North Am.* - 2010. - Vol. 48(3). - P. 477-482.
124. Coskun Benlidayi, I. Oral bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: a challenging adverse effect / I. Coskun Benlidayi, R. Guzel // *ISRN Rheumatology.* - 2013. – Vol. 2013. – P. 215034.
125. Crosier, M.D. Matrix Gla protein polymorphisms are associated with coronary artery calcification in men / M.D. Crosier, S.L. Booth, I. Peter et al. // *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* – 2009. - Vol. 55(1). - P. 59–65.
126. Cummings, S.R. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis / S.R. Cummings, J. San Martin, M.R. McClung et al. // *N Engl J Med.* - 2009. - Vol. 361(8). – P. 756–765.
127. Curtis, J.R. The relationship between bisphosphonate adherence and fracture: is it the behavior or the medication? Results from the placebo arm of the fracture intervention trial / J.R. Curtis, E. Delzell, L. Chen et al. // *J Bone Miner Res.* – 2011. – Vol. 26(4). – P. 683-688.
128. D'Amelio, P. Teriparatide increases the maturation of circulating osteoblast precursors // P. D'Amelio, C. Tamone, F. Sassi et al. // *Osteoporos Int.* – 2012. - Vol. 23(4). – P. 1245-1253.

129. Dane, C. Which Method is More Efficient in Determining Osteoporosis, QUS or DEXA? / C. Dane, B. Dane // *Int J Endocrinol Metab.* – 2012. - Vol. 10(4). – P. 642–643.
130. Danilevicius, C.F. Bone metabolism and vascular calcification / C.F. Danilevicius, J.B. Lopes, R.M. Pereira // *Braz J Med Biol Res.* – 2007. – Vol. 40(4). – P. 435-442.
131. Das, S. Osteoporosis – a current view of pharmacological prevention and treatment / S. Das, J.C. Crockett // *Drug Des Devel Ther.* – 2013. – Vol. 7. - P. 435-448.
132. De Klerk, G. The value of laboratory tests in diagnosing secondary osteoporosis at a fracture and osteoporosis outpatient clinic / G. De Klerk, J.H. Hegeman, D. van der Velde et al. // *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* - 2013. - Vol. 4(2). – P. 53-57.
133. Dennison, E. Osteoporosis in 2010: building bones and (safely) preventing breaks / E. Dennison, C. Cooper // *Nat Rev Rheumatol.* - 2011. - Vol. 7(2). - P. 80-82.
134. Dennison, E.M. Programming of osteoporosis and impact on osteoporosis risk / E.M. Dennison, N.C. Harvey, C. Cooper // *Clin Obstet Gynecol.* - 2013. - Vol. 56(3). - P. 549-555.
135. Desai, P.A. Atypical femoral fractures: a review of the literature / P.A. Desai, P.A. Vyas, J.M. Lane // *Curr Osteoporos Rep.* – 2013. – Vol. 11(3). – P. 179-187.
136. Dhanwal, D.K. Epidemiology of hip fracture: Worldwide geographic variation / D.K. Dhanwal, E.M. Dennison, N.C. Harvey et al. // *Indian J Orthop.* - 2011. - Vol. 45(1). - P. 15-22.
137. Duque, G. Prevention and treatment of senile osteoporosis and hip fractures / G. Duque, O. Demontiero, B.R. Troen // *Minerva Med.* - 2009. - Vol. 100(1). - P. 79-94.
138. Emberson, J. Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and meta-analyses of 12 000 deaths / J. Tomson, J. Emberson, M. Hill et al. // *Eur Heart J.* – 2013. - Vol. 34(18). - P. 1365-1374.

139. Eriksen, E.F. Cellular mechanisms of bone remodeling / E.F. Eriksen // *Rev Endocr Metab Disord.* - 2010. - Vol. 11(4). – P. 219–227.
140. Félix-Redondo, F.J. Cholesterol and cardiovascular disease in the elderly. Facts and gaps / F.J. Félix-Redondo, M. Grau, D. Fernández-Bergés // *Aging Dis.* - 2013. – Vol. 4(3). – P. 154-169.
141. Feng, X. Disorders of bone remodeling / X. Feng, J.M. McDonald // *Annu Rev Pathol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 121-145.
142. Ferrari, S. Human genetics of osteoporosis / S. Ferrari // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* - 2008. - Vol. 22(5). - P. 723–735.
143. Fu, M. Inflammation in chronic heart failure: what is familiar, what is unfamiliar? / M. Fu // *Eur J Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11(2). – P. 111-112.
144. Gallagher, L.G. Reproductive history and mortality from cardiovascular disease among women textile workers in Shanghai, China / L.G. Gallagher, L.B. Davis, R.M. Ray, et al. // *Int J Epidemiol.* – 2011. – Vol. 40(6). – P. 1510-1518.
145. Giroux, S. High-density polymorphisms analysis of 23 candidate genes for association with bone mineral density / S. Giroux, L. Elfassihi, V. Clément et al. // *Bone.* - 2010. - Vol. 47(5). - P. 975–981.
146. Gonzalez-Parra, E. Vitamin D receptor activation and cardiovascular disease / E. Gonzalez-Parra, J. Rojas-Rivera, J. Tuñón et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2012. - Vol. 27. - Suppl 4. – iv 17-21.
147. Gouni-Berthold, I. Vitamin D and cardiovascular disease / I. Gouni-Berthold, W. Krone, H.K. Berthold // *Curr Vasc Pharmacol.* - 2009. – Vol. 7(3). – P. 414-422.
148. Green, J. Oral bisphosphonates and risk of cancer of esophagus, stomach, and colorectum: Case-control analysis within a UK primary care cohort / J. Green, G. Czanner, G. Reeves et al. // *BMJ.* - 2010. – Vol. 341. - c4444.
149. Grob, G.N. From aging to pathology: the case of osteoporosis / G.N. Grob // *J Hist Med Allied Sci.* - 2011. - Vol. 66(1). - P. 1-39.

150. Guillot, X. Vitamin D and inflammation / X. Guillot, L. Semerano, N. Saitenberg-Kermanac'h et al. // *Joint Bone Spine*. - 2010. – Vol. 77(6). – P. 552-557.
151. Haeusler, K.G. Chronic heart failure and ischemic stroke / K.G. Haeusler, U. Laufs, M. Endres // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42(10). – P. 2977-2982.
152. Hannemann, A. Reference intervals for serum osteocalcin concentrations in adult men and women from the study of health in Pomerania / A. Hannemann, N. Friedrich, C. Spielhagen et al. // *BMC Endocr Disord*. - 2013. - Vol. 13. - P. 11-19.
153. Harvey, N. Osteoporosis: impact on health and economics / N. Harvey, E. Dennison, C. Cooper // *Nat Rev Rheumatol*. - 2010. - Vol. 6(2). - P. 99-105.
154. Hofbauer, L. Die rolle des RANK/RANKL/OPG-Signalwegs im Knochenstoffwechsel / L. Hofbauer, T. Rachner // *Fortbildung Osteologie*. - 2010. - Vol. 3(5). - S. 118-121.
155. Hofbauer, L.C. Approach to the patient with secondary osteoporosis / L.C. Hofbauer, C. Hamann, P.R. Ebeling // *European Journal of Endocrinology*. - 2010. - Vol. 162. - P. 1009–1020.
156. Horst-Sikorska, W. The role of hormonal therapy in osteoporosis / W. Horst-Sikorska, A. Wawrzyniak // *Endokrynol Pol*. – 2011. - Vol. 62(1). - P. 61-64.
157. Huang, T.H. The Effects of Endurance Running Training on Young Adult Bone: Densitometry Vs. Biomaterial Properties / T.H. Huang, M.Y. Chang, K.T. Chen et al. // *Biomaterials - Physics and Chemistry*. - 2011. - Vol. 16. – P. 329-346.
158. Iacoviello, M. Heart failure in elderly: progress in clinical evaluation and therapeutic approach / M. Iacoviello, V. Antoncetti // *J Geriatr Cardiol*. - 2013 - Vol. 10(2). – P. 165-177.
159. IOF World Congress on Osteoporosis and 10th European Congress of Clinical and Economic aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis // *Osteoporos Int*. - 2010. - Vol. 21(5). - S.1-6.
160. Jabbar, S. Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis / S. Jabbar, J. Drury, J.N. Fordham et al. // *J Clin Pathol*. - 2011. - Vol. 64(4). - P. 354-357.

161. Janiszewska, M. Knowledge of osteoporosis prophylaxis and health behaviours of the population of chosen countries of the world / M. Janiszewska, T.B. Kulik, M.A. Dziedzic et al. // *Ann Agric Environ Med.* – 2014. – Vol. 21(2). – P. 364-368.
162. Jia, G. Role of matrix Gla protein in angiotensin II-induced exacerbation of vascular calcification / G. Jia, R.M. Stormont, D.M. Gangahar et al. // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* – 2012. – Vol. 303(5). – H. 523-532.
163. Jia, M. Potential antiosteoporotic agents from plants: a comprehensive review / M. Jia, Y. Nie, D.P. Cao et al. // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2012. - Vol. 2012. – P. 364604.
164. Jo, Y.R. A case report of long-term bisphosphonate therapy and atypical stress fracture of bilateral femur / Y.R. Jo, H.W. Kim, S.H. Moon, Y.J. Ko // *Ann Rehabil Med.* – 2013. – Vol. 37(3). - P. 430-432.
165. Jorde, R. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile / R. Jorde, Y. Figenschau, M. Hutchinson et al. // *Eur J Clin Nutr.* - 2010. - Vol. 64(12). - P. 1457-1464.
166. Jorde, R. Vitamin D and lipids: do we really need more studies? / R. Jorde, G. Grimnes // *Circulation.* – 2012. - Vol. 126(3). - P. 252-254.
167. Jorde, R. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids // R. Jorde, G. Grimnes // *Prog Lipid Res.* – 2011. - Vol. 50(4). P. 303-312.
168. Judd, S.E. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease / S.E. Judd, V. Tangpricha // *Am J Med Sci.* - 2009. - Vol. 338(1). - P. 40-44.
169. Kanis, J.A. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J.A. Kanis, E.V. McCloskey, H. Johansson et al. // *Osteoporos Int.* – 2013. – Vol. 24. - P. 23–57.
170. Karimifar, M. Evaluation of bone loss in diabetic postmenopausal women / M. Karimifar, M.A. Pasha, A. Salari et al. // *J Res Med Sci.* – 2012. - Vol. 17(11). – P. 1033-1038.

171. Kendrick, J. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // J. Kendrick, G. Targher, G. Smits et al. // *Atherosclerosis*. - 2009. - Vol. 205(1). - P. 255-260.
172. Kilkkinen, A. Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death / A. Kilkkinen, P. Knekt, A. Aro et al. // *Am J Epidemiol*. - 2009. – Vol. 170(8). – P. 1032-1039.
173. Kohli, S.S. Role of RANKL-RANK/osteoprotegerin molecular complex in bone remodeling and its immunopathologic implications / S.S. Kohli, V.S. Kohli // *Indian J Endocrinol Metab*. - 2011. – Vol. 15(3). – P. 175-181.
174. Koivula, M.K. Measurement of aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) in serum / M.K. Koivula, L. Risteli, J. Risteli // *Clin Biochem*. - 2012 - Vol. 45(12). - P. 920-927.
175. Kollias, G. TNF: pathophysiology, molecular and cellular mechanisms / G. Kollias, P.P. Sfikakis // *Current Directions in Autoimmunity*. - 2010. - Vol. 11. - P.215.
176. Komajda, M. Management of heart failure: a challenge for healthcare systems / M. Komajda // *Bull Acad Natl Med*. – 2012. – Vol. 196(6). – P. 1159-1165.
177. Komm, B.S. An update on selective estrogen receptor modulators for the prevention and treatment of osteoporosis / B.S. Komm, A.A. Chines // *Maturitas*. – 2012. - Vol. 71(3) – P. 221-226.
178. Konstantinou, D.M. Pathophysiology-based novel pharmacotherapy for heart failure with preserved ejection fraction / D.M. Konstantinou, Y.S. Chatzizisis, G.D. Giannoglou // *Pharmacol Ther*. – 2013. – Vol. 140(2). – P. 156-166.
179. Kostenuik, P.J. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL / P.J. Kostenuik, H.Q. Nguyen, J. McCabe et al. // *J Bone Miner Res*. – 2009. – Vol. 24(2). – P. 185-195.

180. Kubo, K. Changes in bone alkaline phosphatase and procollagen type-1 C-peptide after static and dynamic exercises / K. Kubo, K. Yuki, T. Ikebukuro // *Res Q Exerc Sport*. – 2012. - Vol. 83(1) - P. 49-54.
181. Laaksi, I. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men / I. Laaksi, J.P. Ruohola, V. Mattila et al. // *J Infect Dis*. - 2010. - Vol. 202(5). – P. 809-814.
182. Le Merlouette, M. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome / M. Le Merlouette, H. Adamski, M. Dinulescu et al. // *Ann Dermatol Venereol*. - 2011. - Vol. 138(2). – P. 124-128.
183. Lee, K.M. Measurement of Urinary N-Telopeptides and Serum C-Telopeptides from Type I Collagen Using a Lateral Flow-Based Immunoassay / K.M. Lee, M.H. Lee, C.Y. Chung et al. // *Sensors (Basel)*. – 2013. - Vol. 13(1). - P. 165–174.
184. Lewiecki, E.M. Treatment of osteoporosis with denosumab / E.M. Lewiecki // *Maturitas*. – 2010 – Vol. - 66(2). - P. 182–186.
185. Lips, P. Worldwide status of vitamin D nutrition / P. Lips // *J Steroid Biochem Mol Biol*. - 2010. - Vol. 121(1-2). – P. 297-300.
186. Liu, L.C. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients / L.C. Liu, A.A. Voors, D.J. van Veldhuisen et al. // *Eur J Heart Fail*. - 2011. – Vol. 13(6). – P. 619-625.
187. Longato, L. Osteonecrosis of the jaw in a patient with rheumatoid arthritis treated with an oral aminobisphosphonate: a clinical case report / L. Longato, L. Cavalli, G. Marcucci et al. // *Clin Cases Miner Bone Metab*. – 2013. – Vol. 10(2). – P. 139-141.
188. Lyons, K.J. The unrecognized burden of osteoporosis-related vertebral fractures in patients with heart failure / K.J. Lyons, S.R. Majumdar, J.A. Ezekowitz // *Circ Heart Fail*. - 2011. - Vol. 4(4). – P. 419-424.
189. Mak, A. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies / A. Mak, M.W. Cheung, R.C. Ho et al. // *BMC Musculoskelet Disord*. – 2009. – Vol. 10. - P. 113.

190. Malan, J. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws / J. Malan, K. Ettinger, E. Naumann et al. // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. - 2012. - Vol. 114(6). - P. 671–676.
191. Malaquin, D. Epidemiology of heart failure / D. Malaquin, C. Tribouilloy // Rev Prat. – 2010. – Vol. 60(7). – P. 911-915.
192. Marie, P.J. How strontium ranelate, via opposite effects on bone resorption and formation, prevents osteoporosis / P.J. Marie, D. Felsenberg, M.L. Brandi // Osteoporos Int. - 2010. - Vol. 22(6) - P. 1659-1667.
193. Marti, C.N. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure/ C.N. Marti, M. Gheorghiade, A.P. Kalogeropoulos, V.V. Georgiopoulou et al. // J Am Coll Cardiol. –2012. –Vol. 60(16). – P. 1455-1469.
194. Martin, T.J. Bone remodelling: its local regulation and the emergence of bone fragility / T.J. Martin, E. Seeman // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2008. - Vol. 22(5). – P. 701-722.
195. Maximov, P.Y. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice / P.Y. Maximov, T.M. Lee, V.C. Jordan // Curr Clin Pharmacol. - 2013. - Vol. 8(2). – P. 135-155.
196. McKelvie, R.S. Heart failure / R.S. McKelvie // Clin Evid (Online). – 2010. - pii: 0204.
197. McNeilly, T. Recombinant PTH: a study of the outcome of teriparatide therapy for 138 patients with osteoporosis / T. McNeilly, C. McNally, M. Finch et al. // Ulster Med J. – 2013. – Vol. 82(2). - P. 89-93.
198. Meems, L.M. Vitamin D biology in heart failure: molecular mechanisms and systematic review // L.M. Meems, P. van der Harst, W.H. van Gilst et al. // Curr Drug Targets. – 2011. - Vol. 12(1). – P. 29-41.
199. Musette, P. Cutaneous side effects of antiosteoporosis treatments / P. Musette, J.M. Kaufman, R. Rizzoli et al. // Ther Adv Musculoskelet Dis. - 2011. - Vol. 3(1). – P. 31-41.
200. Naylor, K. Bone turnover markers: use in osteoporosis / K. Naylor, R. Eastell // Nat Rev Rheumatol. – 2012. – Vol. 8(7). – P. 379-389.

201. Neve, A. Osteocalcin: skeletal and extra-skeletal effects / A. Neve, A. Corrado, F.P. Cantatore // *J Cell Physiol.* - 2013. - Vol. 228(6). – P. 1149-1153.
202. Nomura, Y. Study of the distribution by age group of serum cross-linked C-terminal telopeptide of type I collagen and procollagen type I N-propeptide in healthy Japanese women to establish reference values / Y. Nomura, A. Yoshizaki, H. Yoshikata et al. // *J Bone Miner Metab.* – 2013. - Vol. 31(6). - P. 644-651.
203. Novo, G. Biomarkers in heart failure / G. Novo, G.R. Amoroso, G. Fazio, F. Suter, S. Novo // *Front Biosci (Landmark Ed).* – 2009. - Vol. 14. – P. 2484-2493.
204. Oikonomou, E. The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches / E. Oikonomou, D. Tousoulis, G. Siasos et al. // *Hellenic J Cardiol.* – 2011. – Vol. 52(1). - P. 30-40.
205. Orimo, H. The mechanism of mineralization and the role of alkaline phosphatase in health and disease / H. Orimo // *J Nippon Med Sch.* – 2010. - Vol. 77(1). – P. 4-12.
206. Osugi, K. Diaphyseal femoral fatigue fracture associated with bisphosphonate therapy: 3 more cases / K. Osugi, S. Miwa, S. Marukawa et al. // *Acta Orthop.* - 2011. - Vol. 82(1). - P. 112–113.
207. Pal, S.N. Osteocalcin positive mononuclear cells are associated with the severity of aortic calcification / S.N. Pal, C. Rush, A. Parr et al. // *Atherosclerosis.* – 2010. - Vol. 210(1). - P. 88 –93.
208. Patterson-Buckendahl, P. Osteocalcin is a stress-responsive neuropeptide / P. Patterson-Buckendahl // *Endocr Regul.* – 2011. – Vol. 45(2). - P. 99-110.
209. Patti, A. Endocrine Actions of Osteocalcin / A. Patti, L. Gennari, D. Merlotti et al. // *International Journal of Endocrinology.* – 2013. - Vol. 2013. - P. 846480.
210. Pérez-Sayáns, M. RANK/RANKL/OPG role in distraction osteogenesis / M. Pérez-Sayáns, J.M. Somoza-Martín, F. Barros-Angueira et al. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2010. – Vol. 109(5). – P. 679-686.
211. Pfeilschifter, J. Osteoporosis – current diagnostics and therapy / J. Pfeilschifter // *Med Klin (Munich).* - 2009. - Vol. 104(8). - P. 632-641.

212. Pilz, S. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography / S. Pilz, W. März, B. Wellnitz et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2008. – Vol. 93(10). – P. 3927-3935.
213. Pilz, S. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality / S. Pilz, A. Tomaschitz, W. März et al. // *Clin Endocrinol (Oxf).* - 2011. – Vol. 75(5). – P. 575-584.
214. Polymeris, A. Secondary osteoporosis - an endocrinological approach focusing on underlying mechanisms / A. Polymeris, K. Michalakis, V. Sarantopoulou // *Endocr Regul.* - 2013. - Vol. 47(3). - P. 137-148.
215. Raggatt, L.J. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling / L.J. Raggatt, N.C. Partridge // *J Biol Chem.* - 2010.-Vol. 285 (33). - P. 25103-25108.
216. Reid, I.R. Cardiovascular effects of calcium supplementation / I.R. Reid, M.J. Bolland, A. Avenell et al. // *Osteoporos Int.* – 2011. - Vol. 22(6). - P. 1649-1658.
217. Rennenberg, R.J. Calcium scores and matrix Gla protein levels: association with vitamin K status / R.J. Rennenberg, P.W. de Leeuw, A.G. Kessels et al. // *Eur J Clin Invest.* - 2010. - Vol. 40(4). – P. 344-349.
218. Reyes-García, R. Cardiovascular disease and bone metabolism / R. Reyes-García, P. Rozas-Moreno, M. Muñoz-Torres // *Endocrinol Nutr.* – 2011. - Vol. 58(7). - P. 353-359.
219. Rizzoli, R. Adverse drug reactions to osteoporosis treatments / R. Rizzoli, J.Y. Reginster // *Expert Rev Clin Pharmacol.* - 2011. – Vol. 4(5). – P. 593-604.
220. Robinson, T. Reversible heart failure: the role of inflammatory activation / T. Robinson, A. Smith, K.S. Channer // *Postgrad Med J.* – 2011. – Vol. 87(1024). – P. 110-115.
221. Roger, V.L. The heart failure epidemic / V.L. Roger // *Int J Environ Res Public Health.* – 2010. - Vol. 7(4). – P. 1807-1830.
222. Rogers, M.J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates / M.J. Rogers, J.C. Crockett, F.P. Coxon et al. // *Bone.* – 2011. - Vol. 49(1). – P. 34–41.

223. Rosamond, W.D. Classification of heart failure in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study: a comparison of diagnostic criteria / W.D. Rosamond, P.P. Chang, C. Baggett et al. // *Circ Heart Fail.* – 2012. - Vol. 5(2). – P. 152-159.
224. Rosen, C.J. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement / C.J. Rosen, J.S. Adams, D.D. Bikle et al. // *Endocr Rev.* – 2012. - Vol. 33(3). - P. 456-492.
225. Ross, M.H. Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology / M.H. Ross, P. Wojciech. - 6th ed. - Lippincott Williams & Wilkins, 2010. – 996 p.
226. Ryan, J.W. Vitamin D activities and metabolic bone disease / J.W. Ryan, P.H. Anderson, A.G. Turner, H.A. Morris // *Clin Chim Acta.* – 2013. - Vol. 425. - P. 148-152.
227. Sage, A.P. Regulatory mechanisms in vascular calcification // A.P. Sage, Y. Tintut, L.L. Demer // *Nat Rev Cardiol.* – 2010. – Vol. 7(9). – P. 528-536.
228. Sandhu, S.K. The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis / S.K. Sandhu, G. Hampson // *J Clin Pathol.* - 2011. - Vol. 64(12). - P. 1042-1050.
229. Seeman, E. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: Differing effects of denosumab and alendronate / E. Seeman, P.D. Delmas, D.A. Hanley et al. // *J Bone Miner Res.* - 2010. - Vol. 25(8). - P. 1886-1894.
230. Sennerby, U. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture / U. Sennerby, H. Melhus, R. Gedeberg et al. // *JAMA.* - 2009. – Vol. 302(15). – P. 1666-1673.
231. Sharma, A. Risk of serious atrial fibrillation and stroke with use of bisphosphonates: evidence from a meta-analysis / A. Sharma, S. Chatterjee, A. Arbab-Zadeh et al. // *Chest.* – 2013. – Vol. - 144(4). - P. 1311-1322.
232. Shindyapina, A. Mineralization of the connective tissue: a complex molecular process leading to age-related loss-of-function / A. Shindyapina, G.V. Mkrtchyan, T. Gneteeva et al. // *Rejuvenation Res.* - 2014. - Vol. 17(2). – P. 116-133.
233. Shinozaki, T. Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5b is a Useful Serum Marker for Diagnosis and Recurrence Detection of Giant Cell Tumor of Bone /

- T. Shinozaki, K. Saito, T. Kobayashi et al. // *Open Orthop J.* – 2012. - Vol. 6. - P. 392–399.
234. Silva, I. Rank/Rankl/Opg: literature review / I. Silva, J.C.Branco // *Acta Reumatol Port.* – 2011. - Vol. 36(3). – P. 209-218.
235. Silverman, S. Individualizing osteoporosis therapy / S. Silverman, C. Christiansen // *Osteoporos Int.* – 2012. –Vol. 23(3). - P. 797–809.
236. Sinha, S. Vascular calcification: lessons from scientific models / Sinha S., H. Eddington, P.A. Kalra // *J Ren Care.* - 2009. - Vol. 35(Suppl 1). - P. 51-66.
237. Sinnott, B. Coronary calcification and osteoporosis in men and postmenopausal women are independent processes associated with aging / B. Sinnott, I. Syed, A. Sevruckov et al. // *Calcif Tissue Int.* - 2006. – Vol. 78(4). – P. 195-202.
238. Sivoilella, S. Denosumab and anti-angiogenetic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease / S. Sivoilella, F. Lumachi, E. Stellini et al. // *Anticancer Res.* – 2013. - Vol. 33(5). – P. 1793-1797.
239. Stojanovic, O.I. Association between atherosclerosis and osteoporosis, the role of vitamin D / O.I. Stojanovic, M. Lazovic, M. Lazovic et al. // *Arch Med Sci.* - 2011. – Vol. 7(2). – P. 179-188.
240. Szabo, B. The role of vitamin D in the development of cardiac failure / B. Szabo, B. Merkely, I. Takacs // *Orvosi hetilap.* – 2009. – Vol. 150(30). – P. 1397-1402.
241. Temmerman, J.C. Vitamin D and cardiovascular disease / J.C. Temmerman // *J Am Coll Nutr.* – 2011. - Vol. 30(3). - P. 167-170.
242. Terreni, A. Biochemical markers in the follow-up of the osteoporotic patients / A. Terreni, P. Pezzati // *Clin Cases Miner Bone Metab.* – 2012. - Vol. 9(2). – P. 80–84.
243. Tsushima, M. Aortic calcification and calcium / M. Tsushima // *Clin Calcium.* – 2010. – Vol. 20(11). – P. 1627-1635.
244. Uzel, S.G.M. Molecular structure, mechanical behavior and failure mechanism of the C-terminal cross-link domain in type I collagen / S.G.M. Uzel, M.J. Buehler //

Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. – 2011. - Vol. 4(2). - P. 153-161.

245. van Diepen, S. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients / S. van Diepen, S.R. Majumdar, J.A. Bakal et al. // Circulation. – 2008. - Vol. 118(19). - P. 1946–1952.

246. Vasikaran, S. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis / S. Vasikaran, C. Cooper, R. Eastell et al. // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2011. - Vol. 49(8). - P. 1271-1274.

247. Vasikaran, S. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards / S. Vasikaran, R. Eastell, O. Bruyere et al. // Osteoporos Int. – 2011. - Vol. 22(2). - P. 391–420.

248. Walker-Bone, K. Recognizing and treating secondary osteoporosis / K. Walker-Bone // Nat Rev Rheumatol. – 2012. - Vol. 8(8). - P. 480–492.

249. Watts, N.B. Osteoporosis in men / N.B. Watts // Endocr Pract. – 2013. - Vol. 19(5). - P. 834-838.

250. Witham, M.D. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial // M.D. Witham, L.J. Crighton, N.D. Gillespie et al. // Circ Heart Fail. - 2010. – Vol. 3(2). – P. 195-201.

251. Wright, H.L. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease / H.L. Wright, H.S. McCarthy, J. Middleton et al. // Curr Rev Musculoskelet Med. – 2009. – Vol. 2(1). – P. 56-64.

252. Yancy, C.W. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt et al. // Circulation. – 2013. – Vol. – 128(16). – e 240-327.

253. Yoshida, M. Vascular calcification and serum markers / M. Yoshida, H. Tomiyama, A. Yamashina // Clin Calcium. – 2010. - Vol. 20(11). – P. 1694-1699.

254. Zhang, Y. Communication factors-promising targets in osteoporosis treatment / Y. Zhang, P. Liu, J. Li et al. // Curr Drug Targets. – 2014. - Vol. 15(2). - P. 156-163.

255. Zittermann, A. Sun, vitamin D, and cardiovascular disease / A. Zittermann, J.F. Gummert // J Photochem Photobiol B. - 2010. - Vol. 101(2). - P. 124-129.