

УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ОСТЕОПОРОЗА

С.Н. Шилов², А.Т. Тепляков¹, И.В. Яковлева², А.А. Попова², Е.Н. Березикова², Е.В. Гракова¹,
А.В. Молоков², М.Н. Неупокоева², В.В. Кобец³, К.В. Копьева¹, О.В. Гармаева¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия

Цель	Изучить клиническую и патогенетическую взаимосвязь развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза, ассоциированной с сахарным диабетом (СД) 2 типа и остеопорозом у женщин в постменопаузальном периоде, а также оценить влияние антиостеопоретической терапии на течение ХСН.
Материалы и методы	В исследование были включены 178 женщин: 48 женщин – с ХСН и СД 2 типа (группа 1), 93 пациентки – с остеопорозом и ХСН (группа 2), 37 женщин – с остеопорозом, ХСН и СД 2 типа (группа 3). В группу контроля вошли 35 женщин, находящихся в постменопаузе, без клинических и инструментальных признаков патологии сердечно-сосудистой системы, СД и остеопоротического процесса. Во 2-й группе у 35 женщин для лечения остеопороза применялись препараты, относящиеся к группе бисфосфонатов. Определение концентрации фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и остеопротегерина в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа.
Результаты	Показана достоверная обратная зависимость между уровнями общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, а также уровнями артериального давления и минеральной плотности кости. Концентрация ФНО-α и ИЛ-1β была достоверно выше в группе 3 по сравнению с пациентками групп 1 и 2. Женщины контрольной группы имели достоверно более низкие уровни цитокинов по сравнению с большими всех групп наблюдения. Во всех группах женщин с коморбидной патологией концентрация остеопротегерина была достоверно выше, чем в группе контроля. Концентрация ФНО-α, ИЛ-1β, остеопротегерина и уровень гликированного гемоглобина достоверно обратно коррелировали с минеральной плотностью кости и имели прямую корреляционную зависимость с тяжестью течения ХСН. Выявлены значимые ассоциации уровней ФНО-α и ИЛ-1β и сниженной минеральной плотности кости с неблагоприятным течением ХСН. Также выявлена значимая ассоциация терапии бисфосфонатами с благоприятным течением ХСН.
Заключение	Повышенная продукция цитокинов и остеопротегерина имеет важное значение в развитии коморбидной патологии, включающей ХСН, СД 2 типа и остеопороз. Расшифровка механизмов, определяющих связь между развитием данных заболеваний, имеет существенное значение для разработки новых подходов к изучению факторов риска, разработки новых методов профилактики и лечения этих заболеваний.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность • Остеопороз • Сахарный диабет • Коморбидность

Поступила в редакцию: 05.12.17; поступила после доработки: 12.01.18; принята к печати: 15.01.18

CLINICAL AND PATHOGENIC RELATIONSHIP BETWEEN CHRONIC HEART FAILURE, TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OSTEOPOROSIS

S.N. Shilov², A.T. Teplyakov¹, I.V. Yakovleva², A.A. Popova², E.N. Berezikova², E.V. Grakova¹,
A.V. Molokov², M.N. Neupokoeva², V.V. Kobets³, K.V. Kopeva¹, O.V. Garmayeva¹

¹Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³City Clinical Hospital №1, Novosibirsk, Russia

Aim	To study clinical and pathogenic relationships between the development of chronic heart failure (CHF) of ischemic genesis associated with type 2 diabetes mellitus (DM) and osteoporosis in postmenopausal women and to evaluate the effects of anti-osteoporotic therapy on CHF.
Methods	A total of 178 women were recruited in the study. All patients were assigned to three groups: Group 1 (n = 48) - women with CHF and type 2 DM, Group 2 (n = 93) – women with osteoporosis and CHF, Group 3 (n = 37) - women with osteoporosis, heart failure and type 2 diabetes mellitus. The control group comprised 35 healthy women in postmenopausal period without clinical signs and symptoms of cardiovascular disease, diabetes and osteoporotic process. 35 patients in Group 2 received bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. Serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) and osteoprotegerin were measured with the ELISA.
Results	A significant inverse correlation between levels of total cholesterol, triglycerides and low-density lipoproteins, blood pressure, and bone mineral density has been found. Levels of TNF- α and IL-1 β were significantly higher in Group 3 compared with patients in Groups 1 and 2. Women in the control group had significantly lower levels of cytokines compared with patients in all study groups. All women with comorbidities had significantly higher levels of osteoprotegerin compared with the control group. A significant inverse correlation between levels of TNF- α , IL-1 β , osteoprotegerin and glycated hemoglobin and bone mineral density has been determined, as well as a direct correlation with the severity of CHF. A significant association between levels of TNF- α and IL-1 β , and reduced bone mineral density and unfavorable course of CHF has been established as well. A significant association between bisphosphonates therapy and a favorable course of CHF has been identified.
Conclusion	Increased production of cytokines and osteoprotegerin is of crucial importance for the development of comorbidities, including CHF, type 2 diabetes mellitus and osteoporosis. Understanding of the key mechanisms determining the relationships between these diseases is essential for the development of novel approaches for evaluating risk factors and new methods for prevention and treatment of these diseases.
Keywords	Chronic heart failure • Osteoporosis • Diabetes mellitus • Comorbidity

Список сокращений

ДИ — доверительные интервалы	СД — сахарный диабет
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ИЛ-1 β — интерлейкин-1 β	ФК — функциональный класс
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности	ФНО- α — фактор некроза опухоли- α
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ОШ — отношение шансов	ШОКС — шкала оценки клинического состояния

Введение

К важнейшим особенностям современной патологии человека относится преобладание хронических заболеваний, генез которых имеет преимущественно мультифакториальный характер, преобладание заболеваний, отличающихся системностью поражения (атеросклероз, сахарный диабет (СД), остеопороз, заболевания системы соединительной ткани и др.).

В последние годы все больше внимания уделяется особенностям диагностики и лечения пациентов с сочетанием двух и более заболеваний. Существование нескольких болезней у одного пациента нередко в отечественных публикациях описывается как сочетанные, сопутствующие, ассоциированные заболевания и состояния. В зарубежной научной литературе чаще применяются такие термины, как коморбидные заболевания или состояния, коморбидность, мультиморбидность.

Коморбидность можно определить как сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных или совпадающих по времени вне за-

висимости от активности каждого из них [1, 2].

Показано, что более чем у 50% пожилых пациентов встречается 3 и более хронических заболеваний [3]. У больных коморбидными заболеваниями прогрессивно увеличивается трехлетняя смертность, при двух и более заболеваниях достигая 82% [4].

В недавнем исследовании показано, что риск смерти при изолированных заболеваниях (инфаркт миокарда, СД, инсульт) практически одинаковый; тогда как любые их сочетания приводят к значительному увеличению относительного риска [5].

Обычно выраженная сопутствующая патология входит в критерии исключения для научных исследований, поэтому надежных данных по особенностям течения, диагностики и лечения сочетанных болезней очень мало. Проведение научных исследований двух и более заболеваний существенно сложнее и методически разработано слабее по сравнению с изучением одного заболевания.

Можно выделить следующие проблемы лечения больных с коморбидной патологией:

• Если следовать современным рекомендациям, то пациент с 5-ю заболеваниями должен получать 11 и более медикаментов, что снижает приверженность к терапии [6].

• Рекомендации по лечению основаны на исследованиях, где пациенты с выраженными коморбидными заболеваниями, как правило, исключались [3].

• Эффективность лечения в условиях коморбидности снижается, а риск осложнений лечения значительно повышается [7, 8].

Исследования показывают, что нельзя полностью объяснить высокую распространенность сочетания заболеваний только математическим умножением частот. Неслучайный характер связи заболеваний может быть обусловлен общими причинами, факторами риска и неспецифическими патофизиологическими механизмами. Универсальные неспецифические патофизиологические механизмы играют важную роль в развитии коморбидности.

Атеросклероз, СД и остеопороз, клинически значимыми последствиями которых являются соответственно сердечно-сосудистые катастрофы и переломы костей скелета – наиболее частые причины снижения качества жизни и повышения летальности, особенно у лиц старше 50 лет. Расшифровка механизмов, опре-

деляющих связь между развитием данных заболеваний, имеет существенное значение для разработки новых подходов к изучению общих факторов риска, разработки новых методов профилактики и лечения этих патологических процессов.

Следовательно, актуальность рассматриваемой проблемы обусловлена необходимостью углубления знаний о распространенности сочетанной патологии, совместных факторах риска, что позволит одновременно формировать группы повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний, СД и остеопороза и проводить профилактику данных заболеваний одними медикаментозными и немедикаментозными средствами.

Целью нашего исследования являлось изучение клинической и патогенетической взаимосвязи развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза, ассоциированной с СД 2 типа и остеопорозом у женщин в постменопаузальном периоде, а также оценить влияние антиостеопоретической терапии на характер течения ХСН.

Материалы и методы

В исследование были включены 178 женщин в возрасте от 50

Таблица 1. Клиническая характеристика женщин исследованных групп
Table 1. Clinical and demographic data of the study population

Признак	Группа 1 ХСН+СД (n = 48)	Группа 2 ХСН+ОП (n = 93)	Группа 3 ХСН+СД+ОП (n = 37)
Возраст, лет	61,2±4,3	63,2±5,7	60,3±4,9
Длительность постменопаузы, лет	14,2±4,6	16,6±4,1	13,4±3,9
Длительность СД, лет	7,28±4,3	-	7,3±4,9
Гликированный гемоглобин, %	6,2±0,3	-	6,4±0,3
ИМТ, кг/м ²	32,9±2,2	30,8±2,4	32,3±1,8
ФК ХСН, n (%):			
ФК 2	22 (45,8%)	48 (51,6%)	17 (46,0%)
ФК 3	18 (37,5%)	31 (33,3%)	13 (35,1%)
ФК 4	8 (16,7%)	14 (15,1%)	7 (18,9%)
ШОКС (баллы)	7,3±0,7	7,1±0,5	7,8±0,9
ФВ ЛЖ, %	48,1±2,2	50,4±4,4	47,2±2,9
Общий холестерин, ммоль/л	4,4±0,5	4,7±0,5	4,2±0,7
T-критерий	-	-2,6±0,11	-2,8±0,17
Инфаркт миокарда, n (%)	9 (18,6%)	14 (15,1%)	11 (29,7%)*
ОНМК, n (%)	5 (10,4%)	8 (8,6%)	8 (21,6%)*
АГ, n (%)	44 (91,7%)	81 (87,1%)	35 (94,6%)

Примечания: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, ОП – остеопороз, ФК – функциональный класс, ИМТ – индекс массы тела, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АГ – артериальная гипертензия, * – $p < 0,05$ с группами 1 и 2.

Note: CHF – chronic heart failure, DM – diabetes mellitus, OP – osteoporosis, FC – functional class, SACC – scale of assessment of clinical condition, LVEF – left ventricular ejection fraction, BMI – body mass index, ACA – acute cerebrovascular accident, AH – arterial hypertension, * – $p < 0,05$ groups 1 and 2.

до 65 лет: 48 женщин – с ХСН и СД 2 типа (группа 1), 93 пациентки – с остеопорозом и ХСН (группа 2), 37 женщин – с остеопорозом, ХСН и СД 2 типа (группа 3) (Табл. 1). В группу контроля вошли 35 женщин, находящихся в постменопаузе, в возрасте от 50 до 65 лет, без клинических и инструментальных признаков патологии сердечно-сосудистой системы и остеопоротического процесса. Для определения минеральной плотности кости применяли рентгенологическое исследование методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. Для характеристики

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика больных в зависимости от характера течения ХСН
Table 2. Clinical and demographic data of patients depending on the course of CHF

Показатели	Благоприятное течение (группа А, n = 51)	Неблагоприятное течение (группа Б, n = 42)
Возраст, годы	62,3±4,2	63,9±5,5
ИМТ, кг/м ²	32,0±1,9	29,9±1,6
ФК ХСН, n (%):		
ФК 2	29 (56,9%)	19 (45,2%)
ФК 3	16 (31,4%)	15 (35,7%)
ФК 4	6 (11,7%)	8 (19,1%)
ШОКС (баллы)	6,9±0,64	7,4±0,51
Общий холестерин, ммоль/л	4,6±0,4	4,9±0,6
Т-критерий	-2,5±0,04	-2,7±0,12
Медикаментозное лечение		
иАПФ, n (%)	48 (94,1%)	39 (92,9%)
Сартаны, n (%)	3 (5,9%)	3 (7,1%)
β-адреноблокаторы, n (%)	45 (88,2%)	40 (95,2%)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	24 (47,0%)	21 (50,0%)
Диуретики, n (%)	25 (49,0%)	23 (54,8%)
Статины, n (%)	51 (100%)	42 (100%)
Дигоксин, n (%)	7 (13,7%)	8 (19,0%)
Нитраты, n (%)	32 (62,7%)	27 (64,3%)
Бисфосфонаты, n (%)	26 (51,0%)	12 (28,6%)

Примечания: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ИМТ – индекс массы тела, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Note: CHF – chronic heart failure, FC – functional class, SACC – scale of assessment of clinical condition, BMI – body mass index, ACE inhibitors – inhibitors of angiotensin converting enzyme.

снижения минеральной плотности костной ткани использовался Т-критерий; диагноз остеопороза определяли при показателе Т-критерия <-2,5. Определение концентрации фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и остеопротегерина в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Все пациентки с ХСН, включенные в исследование, были разделены на группы по функциональным классам (ФК) с использованием теста с 6-минутной ходьбой и с вычислением баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС в модификации Мареева В.Ю., 2001 г.).

На каждого больного заполнялась соответствующая клиническая карта. Состояние больных оценивали исходно и проспективно в течение 12 месяцев с оценкой частоты комбинированной конечной точки, включающей: летальность, повторные госпитализации по поводу обострений ХСН, эпизоды ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии и ХСН. Больные с ХСН получали базисную терапию. Кроме того, во 2-й группе у 38 женщин для лечения остеопороза применялись препараты алендроновой кислоты и ибандроновой кислоты, относящиеся к группе бисфосфонатов.

С целью выявления возможности ассоциации изученных факторов с характером течения ХСН больные 2-й группы были разделены по итогам годичного наблюдения на две подгруппы: группа А (51 человек) – пациентки с благоприятным течением заболевания и группа Б (42 человека) – пациентки с неблагоприятным течением патологии (Табл. 2). При этом в течение проспективного наблюдения оценивалось: состояние гемодинамических показателей, частота нарастания симптомов и тяжести ХСН, частота госпитализаций по поводу ХСН, динамика фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Клиническое течение заболевания оценивали как благоприятное (группа А), если в течение исследуемого периода (12 месяцев) на фоне адекватно проводимой терапии состояние пациентки отвечало следующим критериям: стабильное состояние гемодинамических показателей, отсутствие нарастания симптомов ХСН; снижение суммарного балла по ШОКС; отсутствие госпитализаций по поводу ХСН; отсутствие снижения ФВ ЛЖ; сохранение прежнего ФК ХСН или его уменьшение; отсутствие неблагоприятных клинических событий в течение периода наблюдения (летальность, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, тромбоз эмболия легочной артерии).

Критерии неблагоприятного течения ХСН (группа Б): стабильное значение или рост суммарного балла ШОКС; увеличение ФК ХСН на 1 и более в течение периода проспективного наблюдения; госпитализация по поводу ХСН 1 раз и более на протяжении 12 месяцев наблюдения; прогрессивное снижение фракции выброса ЛЖ в течение исследуемого периода; летальность либо другие неблагоприятные клинические события (тромбоз эмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, мозговой инсульт).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA. Определяли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения исследуемых количественных переменных ($M \pm m$). Для сравнительного анализа этих значений показателей был использован Н-критерий Краскела-Уоллеса с последующим post-hoc (множественным) сравнением между отдельными группами. Для прове-

дения корреляционного анализа был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman R). Для выявления вероятных предикторов (факторов, влияющих на формирование) неблагоприятного течения ХСН было проведено сравнительное изучение значений показателей исследованных переменных в группах: 1) с благоприятным течением и 2) с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в течение периода наблюдения (1 год). Для отбора возможных предикторов или проверки влияния различных показателей использовалась оценка отношения шансов (ОШ) с границами доверительных интервалов (-95% ДИ; +95% ДИ) и ошибкой первого рода (p) по критерию χ^2 Вальда (Wald's Chi-square).

Результаты

При анализе основных клинических характеристик у женщин было установлено, что средний возраст, длительность менопаузы, уровень гликированного гемоглобина, ФВ ЛЖ, общий холестерин и индекс массы тела в исследованных группах были сопоставимы (Табл. 1). Количество пациенток с перенесенным инфарктом миокарда и острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе в группе с ХСН, остеопорозом и СД 2 типа было существенно выше по сравнению с женщинами 1-й и 2-й групп.

При исследовании взаимосвязи между биологическими фак-

торами риска ишемической болезни сердца (ИБС) была показана достоверная обратная зависимость между уровнями общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, а также уровнями артериального давления и минеральной плотностью кости (Табл. 3).

При анализе уровней ФНО- α и ИЛ-1 β в сыворотке крови у женщин было получено, что концентрация обоих цитокинов была достоверно выше в группе 3 по сравнению с пациентками групп 1 и 2 (Табл. 4). При этом женщины контрольной группы имели достоверно более низкие уровни цитокинов по сравнению с больными всех групп наблюдения.

При исследовании уровня остеопротегерина в сыворотке крови обнаружено, что во всех группах женщин с коморбидной патологией концентрация маркера была достоверно выше, чем в группе контроля.

Обнаружено, что концентрация ФНО- α , ИЛ-1 β , остеопротегерина и уровень гликированного гемоглобина достоверно обратно коррелировали с минеральной плотностью кости (Табл. 5). Также уровни данных маркеров имели прямую корреляционную зависимость с тяжестью течения ХСН.

Выявлены значимые ассоциации уровней ФНО- α ($p = 0,0384$) и ИЛ-1 β ($p = 0,0036$) и сниженной минеральной плотности кости ($p = 0,0251$) с неблагоприятным течением ХСН (Табл. 6). Также выявлена значимая ассоциация терапии бисфосфонатами с благоприятным течением ХСН.

Обсуждение

ХСН, СД и остеопороз – нозологии, которые приводят к существенной заболеваемости и смертности у пожилых людей. Распространенность данных заболеваний увеличивается пропорционально возрасту людей. Остеопороз является системным метаболическим заболеванием костей, которое характеризуется снижением костной массы, а также дегенерацией костной микроструктуры и повышенной склонностью к переломам [9].

ИБС, являющаяся основной причиной смерти во всем мире, вызвана атеросклеротической окклюзией сосудов, что приводит к ишемии сердечной мышцы (стабильной или нестабильной стенокардии), острому инфаркту миокарда и внезапной сердечной смерти. Атеросклероз, как основная причина ИБС, является воспалительным заболеванием стенок крупных и средних артерий, в которых иммунные механизмы, взаимодействуя с метаболическими факторами риска, приводят к активации и прогрессированию поражения артериальной стенки [10].

Таблица 3. Корреляционная взаимосвязь между факторами риска ИБС и минеральной плотностью кости
Table 3. The correlation between CAD risk factors and bone mineral density

Фактор риска	Spearman, R	p
Триглицериды	-0,39	0,031
ЛПВП	0,12	0,092
ЛПНП	-0,41	0,024
Общий холестерин	-0,49	0,01
Уровень АД	-0,27	0,041

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, АД – артериальное давление.

Note: CHD – chronic heart disease, HDL – high density lipoproteins, LDL – low density lipoprotein, BP – blood pressure.

Таблица 4. Результаты сравнительного анализа уровней ФНО- α , ИЛ-1 β и остеопротегерина в исследованных группах (M \pm m)
Table 4. The results of the comparative analysis of TNF- α , IL-1 β and osteoprotegerin levels in the study groups

Показатель	Группа 1 ХСН+СД (n = 48)	Группа 2 ХСН+ОП (n = 93)	Группа 3 ХСН+СД+ОП (n = 37)	Контроль (n = 37)
ФНО- α (пг/мл)	5,2 \pm 0,4*	5,9 \pm 1,0*	8,4 \pm 0,9*#	2,3 \pm 0,2
ИЛ-1 β (пг/мл)	14,1 \pm 0,6*	13,4 \pm 0,9*	21,8 \pm 1,2*#	8,4 \pm 1,3
Остеопротегерин (пмоль/л)	8,6 \pm 0,9*	7,3 \pm 1,1*	7,5 \pm 0,4*	4,2 \pm 0,5

Примечания: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, ОП – остеопороз, ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β , * – $p < 0,05$ с контролем; # – $p < 0,05$ с группами 1 и 2.

Note: CHF – chronic heart failure, DM – diabetes mellitus, OP – osteoporosis, TNF- α – tumor necrosis factor- α , IL-1 β – interleukin-1 β , * – $p < 0.05$ from control; # – $p < 0.05$ from groups 1 and 2.

Таблица 5. Корреляционная взаимосвязь уровней ФНО- α , ИЛ-1 β , остеопротегерина, гликированного гемоглобина с минеральной плотностью кости и тяжестью ХСН (ФК)
Table 5. The correlation between levels of TNF- α , IL-1 β , osteoprotegerin, glycated hemoglobin and mineral bone density and the severity of CHF

Показатель	Тяжесть ХСН		Минеральная плотность кости	
	Spearman, R	p	Spearman, R	p
ФНО- α	0,41	0,008	-0,46	0,019
ИЛ-1 β	0,35	0,011	-0,41	0,055
Остеопротегерин	0,21	0,021	-0,29	0,013
Гликированный гемоглобин	0,47	0,001	-0,55	0,009

Примечания: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β .
Note: CHF – congestive heart failure, FC – functional class, TNF- α – tumor necrosis factor- α , IL-1 β – interleukin-1 β .

Таблица 6. Результаты исследования предикторов неблагоприятного течения ХСН
Table 6. Predictors for adverse course of CHF

Фактор	ОШ	-95% ДИ; +95% ДИ	P
Триглицериды	1,68	0,88-7,36	0,4745
ЛПВП	0,73	0,25-2,12	0,5534
ЛПНП	1,43	0,77-4,33	0,5198
Общий холестерин	1,27	0,67-9,57	0,8118
Уровень АД	2,80	0,75-10,51	0,1192
ФНО- α	5,25	1,03-26,82	0,0384
ИЛ-1 β	5,40	1,70-17,21	0,0036
Остеопротегерин	2,04	0,69-6,03	0,1871
Минеральная плотность кости	3,51	1,14-10,78	0,0251
Лечение бисфосфонатами	0,29	0,09-0,88	0,0258

Примечания: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β , ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, АД – артериальное давление, ОШ – отношение шансов.

Note: CHF – congestive heart failure, TNF- α – tumor necrosis factor- α , IL-1 β – interleukin-1 β , HDL – high density lipoproteins, LDL – low density lipoprotein, BP – blood pressure, OR – odds ratio.

Преыдушие исследования показали, что остеопороз и сердечно-сосудистые осложнения имеют общие факторы риска, такие как гипертония, СД, курение, злоупотребление алкоголем, а также низкий уровень физической активности [11-12]. Кроме того, установлено, что низкая минеральная плотность костной ткани связана с увеличением сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости [13]. Потенциальные взаимосвязи, лежащие в основе обоих заболеваний, могут быть обусловлены процессом кальцификации, который участвует в развитии атеросклероза и минерализации костей [12, 14]. Минерализация представляет особый интерес, поскольку многочисленные белки костной ткани также были вовлечены в процесс кальцификации и оксификации в интима сосудов [15]. Исследования, выполненные С.Е. Lampropoulos et al. показали, что минеральная плотность кости имеет тесную корреляцию с сосудистой кальцификацией и гиперлипидемией [16]. Соответствующие исследования показали, что уровень липидов в крови тесно связан с костной массой и

ломкостью костей [17].

G.N. Farhat et al. изучали частоту сердечно-сосудистых заболеваний в проспективном исследовании и обнаружили обратную связь между минеральной плотностью кости и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [13]. В другом исследовании остеопороз показал 3,9-кратное увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе [18]. В нашем исследовании сниженная минеральная плотность кости ассоциировалась с повышенным риском неблагоприятного течения ХСН у больных ИБС.

Потенциальные механизмы, которые связывают остеопороз и атеросклероз, включают дефицит эстрогена, повышенные концентрации гомоцистеина в плазме, окисление липидов и воспалительный процесс [12]. Степень отложения кальция в атеросклеротической бляшке ассоциируется с выраженностью развития остеопороза [19]. Имеющиеся доказательства позволяют предположить, что отложение кальция в атеросклеротической бляшке

регулируется с помощью механизмов, аналогичных тем, которые участвуют в минерализации кости.

Предыдущие исследования показали антиатеросклеротические эффекты бисфосфонатов, в том числе посредством ингибирующего влияния на воспалительный процесс в атеросклеротической бляшке и на регресс сосудистой кальцификации [20]. Азотсодержащие бисфосфонаты могут действовать на пути биосинтеза холестерина и оказывают влияние на метаболизм липидов у женщин в постменопаузе с остеопорозом [21]. Длительная терапия бисфосфонатами сопровождалась снижением липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и увеличением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови. Установлено, что алендроновая кислота значительно уменьшает толщину интимы-медии сонной артерии и изменяет липидный профиль у женщин в постменопаузе в течение 1-летнего периода наблюдения [22]. Проспективное исследование азиатской популяции также показало более низкую частоту развития острого инфаркта миокарда у пациентов с остеопорозом, получавших терапию бисфосфонатами в течение 2-х летнего периода наблюдения [23].

В нашем исследовании лечение остеопороза бисфосфонатами (алендроновой или ибандроновой кислотой) снижало риск неблагоприятного течения ХСН, что подтверждает имеющиеся данные о возможном благоприятном влиянии данного класса антиостеопоретических препаратов на течение ИБС, осложненной ХСН.

Воспаление, по-видимому, является одним из ключевых патогенетических процессов, играющим важную роль в развитии ХСН и снижении массы костной ткани. Следует также подчеркнуть, что в развитии ХСН важную роль играет гиперпродукция провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β и ФНО- α [10], которые, в свою очередь, являются индукторами резорбции костной ткани. Возможно, ключевым фактом является способность самих остеобластов и стромальных клеток усиливать или уменьшать остеокластогенез в результате выделения остеобластами различных цитокинов, влияющих на остеокласты, включая интерлейкины и ФНО- α . Horowitz M. подчеркивает важную роль цитокинов в регуляции функции остеокластов и указывает на то, что контроль над остеокластами осуществляется также в результате действия ряда ингибирующих факторов, одним из которых является остеопротегерин [24].

Результаты предыдущих исследований показали, что СД является одним из основных факторов риска развития остеопороза у больных пожилого и старческого возраста [25]. Возможно, это может быть связано с пониженной чувствительностью или недостаточной секрецией инсулина, что приводит к нарушению синтеза костной матрицы и осмотическому диурезу вследствие гипергликемии.

Таким образом, расшифровка механизмов, определяющих связь между развитием ХСН ишемического генеза, СД и остеопорозом, имеет существенное значение для разработки новых подходов к изучению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и развития остеопоротических переломов, разработки новых методов профилактики и лечения этих заболеваний. В настоящее время опубликован ряд работ, посвященных старению и кальцификации сосудов, ее связи с остеопорозом и менопаузой, а также механизмам кальцификации сосудов в контексте биологии костей и корреляции между атеросклерозом и остеопорозом. Основной вывод, который можно сделать – кальцификация

интимы сосудов, особенно фиброзных бляшек, тесно связана с прогрессированием атеросклероза, являясь “местом встречи” костного ремоделирования с хроническим воспалением в атеросклеротических бляшках. Кальцификация внеклеточного вещества является комплексным и многофакторным процессом, находящимся под влиянием матричных протеинов и регулируемых ингибиторами и активаторами кальцификации и формирования костей. Молекулярные механизмы, связывающие кальцификацию артерий и костей, являются частью более масштабного процесса, связанного с экспрессией регуляторных протеинов в костном веществе и атеросклеротических бляшках. Гипергликемия при СД способствует прогрессированию атеросклероза, усиливая кальцификацию атеросклеротической бляшки, индуцируя эндотелиальную дисфункцию и сосудистое воспаление.

Многочисленные факторы оказывают влияние на биологические механизмы, связывающие ХСН и остеопороз, в том числе возраст, генетические особенности, телосложение, сопутствующие заболевания и образ жизни. Существующие методы лечения способны увеличивать плотность костной ткани и тормозить прогрессирование ХСН. Однако лучшее понимание механизмов подобной взаимосвязи может позволить создать методы лечения, воздействующие сразу на оба нарушения, в частности с использованием бисфосфонатов.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании установлено, что между факторами риска остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом выявлены следующие связи: сниженная минеральная плотность кости ассоциируется с артериальной гипертензией и гипертриглицеридемией, минеральная плотность проксимального отдела бедра обратно коррелирует с общим холестерином и липопротеидами низкой плотности. Сниженная минеральная плотность кости ассоциируется с более тяжелым течением ХСН и является предиктором неблагоприятного течения заболевания. Пациенты с остеопорозом, которые получали лечение бисфосфонатами, имеют низкий риск неблагоприятного течения ХСН по сравнению с пациентами, у которых бисфосфонаты отсутствовали в схемах терапии остеопороза.

Гипергликемия, повышенная продукция цитокинов и остеопротегерина имеют важное значение в развитии постменопаузального остеопороза и ХСН. Воспалительный процесс является связующим звеном в патогенезе ХСН и остеопоротического процесса.

Эти данные позволяют предположить, что нарастание частоты ХСН, СД и остеопороза у одних и тех же пациентов невозможно объяснить только неспецифическими возрастными факторами, обуславливающими независимое накопление этих патологических состояний в пожилом возрасте, вероятно, они имеют общую патогенетическую основу. Расшифровка механизмов, определяющих связь между развитием ХСН, СД и остеопороза, имеет существенное значение для разработки новых научно обоснованных подходов к изучению факторов риска, разработки более перспективных инновационных методов профилактики и лечения этих заболеваний.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Kraemer H.C. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat Med.* 1995; 14: 721-723.
2. Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J.A. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract.* 1996; 2 (2): 65-70. <https://doi.org/10.3109/13814789609162146>
3. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(10):E1-E25. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x.
4. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. *Сибирский медицинский журнал.* 2014; 29 (1): 7-12. [Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Comorbid disease as an important problem of clinical medicine. *The Siberian Medical Journal.* 2014; 29 (1): 7-12. (In Russ)]
5. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA.* 2015; 314 (1): 52-60. doi: 10.1001/jama.2015.7008.
6. Kongkaew C., Noyce P.R., Ashcroft D.M. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* 2008; 42 (7): 1017-1025. doi: 10.1345/aph.1L037
7. Zhang M., Holman C.D., Price S.D., Sanfilippo F.M., Preen D.B., Bulsara M.K. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ.* 2009; 338: a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.
8. Garcia-Olmos L., Salvador C.H., Alberquilla A., L. David, C. Montserrat, G.-S. Pilar et al. Comorbidity patterns in patients with chronic diseases in general practice. *PLoS One.* 2012; 7(2): e32141. doi: 10.1371/journal.pone.0032141
9. Bliuc D., Nguyen N.D., Milch V.E., Nguyen T.V., Eisman J.A., Center J.R. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 2009; 301 (5): 513-521. doi: 10.1001/jama.2009.50.
10. Тепляков А.Т., Болотская Л.А., Степачева Т.А., Караман Н.В., Рыбальченко Е.В., Шилов С.Н., Маслов А.П. Супрессивное влияние рекомбинантного иммуномодулятора ронколейкина на уровень провоспалительных цитокинов, аутоантител к кардиолипину в крови и сердечную недостаточность. *Кардиология.* 2008; 48 (8): 34-40. [Teplakov A.T., Bolotskaya L.A., Stepacheva T.A., Karaman N.V., Rybal'chenko E.V., Shilov S.N., Maslov A.P. Suppressing Effect of Recombinant Immunomodulator Ronkoleukin on the Blood Level of Antiinflammatory Cytokines, Anticardiolipin Autoantibodies and Heart Failure. *Kardiologiya.* 2008; 48 (8): 34-40. (In Russ)]
11. Farhat G.N., Cauley J.A. The link between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2008; 5: 19-34.
12. Anagnostis P., Karagiannis A., Kakafika A.I., Tziomalos K., Athyros V.G., Mikhailidis D.P. Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities? *Osteoporos Int.* 2009; 20: 197-207. doi: 10.1007/s00198-008-0648-5
13. Farhat G.N., Newman A.B., Sutton-Tyrrell K., Matthews K.A., Boudreau R., Schwartz A.V., et al. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. *Osteoporos Int.* 2007; 18: 999-1008. doi: 10.1007/s00198-007-0338-8
14. Den Uyl D., Nurmohamed M.T., van Tuyl L.H., Raterman H.G., Lems W.F. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13: R5. doi: 10.1186/ar3224
15. Mezquita-Raya P., de la Higuera M., Garcí'a D.F., Alonso G., Ruiz-Requena M.E., de Dios Luna J. et al. The contribution of serum osteoprotegerin to bone mass and vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 1368-1374. doi: 10.1007/s00198-005-1844-1
16. Lampropoulos C.E., Kalamara P., Konsta M., Papaioannou I., Papadima E., Antoniou Z. et al. Osteoporosis and vascular calcification in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Climacteric.* 2016; 19: 303-307. doi: 10.3109/13697137.2016.1164134
17. Seven A., Yuksel B., Kabil K.S., Yavuz G., Polat M., Unlu B.S., Keskin N. The evaluation of hormonal and psychological parameters that affect bone mineral density in postmenopausal women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20: 20-25.
18. Tanko L.B., Christiansen C., Cox D.A., Geiger M.J., McNabb M.A., Cummings S.R. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 1912-1920. doi: 10.1359/JBMR.050711
19. Rubin M.R., Silverberg S.J. Vascular calcification and osteoporosis—the nature of the nexus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4243-4245. doi: 10.1210/jc.2004-1324
20. Fiore C.E., Pennisi P., Pulvirenti I., Francucci C.M. Bisphosphonates and atherosclerosis. *J Endocrinol Invest.* 2009; 32: 38-43.
21. Strandberg T.E. Alendronate, osteoporosis, and atherosclerosis. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 2386-2387. doi: 10.1001/archinte.168.21.2386-c
22. Ariyoshi T., Eishi K., Sakamoto I., Matsukuma S., Odate T. Effect of etidronic acid on arterial calcification in dialysis patients. *Clin Drug Investig.* 2006; 26: 215-222.
23. Kang J.H., Keller J.J., Lin H.C. Bisphosphonates reduced the risk of acute myocardial infarction: a 2-year follow-up study. *Osteoporos Int.* 2013; 24: 271-277. doi: 10.1007/s00198-012-2213-5
24. Horowitz M. Matrix proteins versus cytokines in the regulation of osteoblast function and bone formation. *Calcif Tissue Int.* 2003; 72: 5-7. <https://doi.org/10.1007/s00223-002-1048-z>
25. Shapses S.A., Pop L.C., Wang Y. Obesity is a concern for bone health with aging. *Nutr Res.* 2017; 9: 1-13. doi: 10.1016/j.nutres.2016.12.010

Для цитирования: С.Н. Шилов, А.Т. Тепляков, И.В. Яковлева, А.А. Попова, Е.Н. Березикова, Е.В. Гракова, А.В. Молоков, М.Н. Неупокоева, В.В. Кобец, К.В. Копьева, О.В. Гармаева. Клиническая и патогенетическая взаимосвязь хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 2 типа и остеопороза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7 (1): 6-13. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13

To cite: S.N. Shilov, A.T. Teplakov, I.V. Yakovleva, A.A. Popova, E.N. Berezikova, E.V. Grakova, A.V. Molokov, M.N. Neupokoeva, V.V. Kobets, K.V. Kopeva, O.V. Garmayeva. *Clinical and pathogenic relationship between chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and osteoporosis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (1): 6-13. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13