



Проф. О.М. Корж, канд. мед. наук І.В. Корж*

Харківський національний медичний університет

*ДУ «Інститут патології хребта та суглобів

ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України»

Хронічна серцева недостатність та остеопороз: етіологічні та клініко-патогенетичні взаємозв'язки

У розвинених країнах поширеність хронічної серцевої недостатності (ХСН) варіює від 1 до 12%, збільшуючись у старших вікових групах, особливо після 65 років [1]. Серед пацієнтів цієї вікової категорії серцева недостатність (СН) є найчастішою причиною госпіталізацій [2]. Загалом >60 млн людей по всьому світу страждають на СН [3].

Поширеною вік-асоційованою супутньою патологією в осіб із СН є остеопороз (ОП), що вражає кожну третю жінку та кожного четвертого чоловіка у віці >50 років [4]. Під СН мається на увазі синдром, що розвивається в результаті порушення здатності серця до наповнення та/або випорожнення, що протікає в умовах дисбалансу вазоконстрикторних та вазодилатуючих нейрогормональних систем і супроводжується недостатньою перфузією органів та тканин [5]. Найчастіше ХСН є результатом артеріальної гіпертонії (АГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС), зумовленої атеросклерозом.

ОП — це метаболічне захворювання скелета, що характеризується низькою кістковою масою та порушенням мікроархітектури кісткової тканини, які призводять до розвитку переломів. В даний час результати багатьох досліджень підтвердили зв'язок між збільшенням судинної жорсткості, проявів субклінічного атеросклерозу і зниженням кісткової маси [6, 7], а виявлення високої частоти серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів з остеопорозними переломами зумовлювало необхідність специфічного скринінгу ОП у кардіологічних хворих [8].

Поеднання ОП або його ускладнень — переломів — з ХСН раніше пояснювалося незалежним одночасним їх розвитком з віком, а також зниженням фізичної активності (ФА), застосуванням вазоактивних та діуретичних препаратів. Однак сучасні епідеміологічні та клінічні дані підтверджують

взаємозв'язок між цими двома станами, який не можна пояснити лише старінням та використанням фармакологічних препаратів.

Дослідження взаємозв'язку ХСН із мінеральною щільністю кістки

У метааналізі досліджень, що вивчали асоціацію ХСН з мінеральною щільністю кістки (МЩК), що включило 6 клінічних проспективних та спостережних досліджень типу «випадок-контроль» (552 пацієнти з ХСН та 243 пацієнти без ХСН), було встановлено, що у пацієнтів з ХСН МЩК всього скелета була нижчою порівняно з пацієнтами без ХСН, причому ступінь зниження МЩК корелювала з тяжкістю перебігу захворювання [9].

У іншому метааналізі, що включав 7 когортних досліджень, вивчався ризик переломів у пацієнтів із ХСН (n=53038) порівняно з контрольною групою (n=126727). У хворих на ХСН було виявлено більш високий відносний ризик будь-яких переломів (relative risk, RR 1,66, 95% довірчий інтервал 1,14-2,43 (p=0,008) [10].

У Канаді було проведено велике популяційне когортне дослідження, до якого увійшли 45509 пацієнтів (92% жінок); з них у 1841 (4%) нещодавно розвинулася ХСН. Пацієнти з ХСН були значно старшими, мали більшу кількість попередніх переломів та нижчу загальну МЩК проксимального відділу стегна (Т критерій -1,3 vs -0,9 SD (p<0,001)) порівняно з пацієнтами без ХСН. Двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (DXA — Dual X-ray absorptiometry) була виконана всім пацієнтам, і на момент дослідження МЩК у половини (48%) пацієнтів з ХСН був виявлений ОП та були показання для специфічної лікарської терапії. За 5-річний період спостереження

у хворих з ХСН було відзначено на 30% більше переломів, ніж у пацієнтів без ХСН. Позитивний зв'язок між ХСН та ризиком переломів залишався статистично значущим після коригування на вік, стать, традиційні фактори ризику (ФР) ОП, супутні захворювання, прийом серцево-судинних препаратів і не залежав від МЩК [10]. На підставі отриманих результатів автори зробили висновок, що діагноз ХСН передбачає значне підвищення ризику переломів і виявляє групу населення, що легко розпізнається, яка потребує підвищеної уваги до здоров'я кісток, включаючи скринінг з тестуванням МЩК і аналіз рентгенограм грудної клітини для виявлення асимптомних переломів хребців.

В інше порівняльне проспективне дослідження було включено 70 амбулаторних пацієнтів із ХСН та 40 пацієнтів із ССЗ, але без ХСН як контрольну групу. Зниження МЩК та порушення кісткового обміну достовірно частіше визначалися у хворих на ХСН та асоціювалося з тяжкістю та тривалістю основного захворювання. Низька МЩК корелювала з високим рівнем N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) та зниженою функцією нирок [11]. Тим самим авторами була описана поліморбідність у пацієнтів з ХСН II-IV ФК ≥ 60 років. Комбінація ОП та хронічної хвороби нирок (28%) виявилася найчастішою у групі хворих на ХСН. ОП був виявлений у 58,6% хворих на ХСН, серед них у 17,6% виникли переломи різних відділів скелета за період спостереження 24,1 13,0 міс. У пацієнтів з ХСН та різною фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШ) спостерігалася порівнянна частота ОП ($p=0,768$), падінь ($p=0,980$), переломів ($p=0,549$) та старечої астенії ($p=0,828$), проте зазначено переважання старечої астенії у віці ≥ 75 років. Відзначено найгірше виживання хворих за наявності ішемічного генезу ХСН та ОП [12].

Таким чином, клініко-епідеміологічні дослідження показують, що ХСН найчастіше супроводжується низькою МЩК, високим ризиком переломів і, більше того, в 4 рази підвищує ризик будь-якого перелому, що потребує госпіталізації порівняно з пацієнтами з іншими ССЗ [13].

Найбільш руйнівним ускладненням ОП є перелом стегна, який підвищує смертність при ХСН. У проспективному когортному дослідженні з періодом спостереження 11,5 років брало участь 5613 пацієнтів, серед яких у 1526 було виявлено ХСН. Смертність після перелому стегна як у чоловіків, так і у жінок з ХСН була вдвічі вищою порівняно з пацієнтами без перенесеного перелому стегна [14].

Аналіз літературних даних показує, що асоціації між ХСН та ОП вивчалися у двох напрямках: у пацієнтів з ХСН оцінювали порушення кісткового обміну та частоту ОП та навпаки, у пацієнтів з ОП досліджували частоту ХСН. Було показано, що не тільки ХСН супроводжується розвитком ОП, а й низька МЩК з або без вираженого ОП пов'язана з розвитком СН і може передувати клінічному прояву ХСН протягом багатьох років. Першим дослідженням, у якому встановлено незалежний зворотний

зв'язок між міцністю кісткової тканини та подальшим розвитком СН, є проспективне популяційне дослідження EPIC (European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition), виконане у Великій Британії, в якому спостерігалася 13666 здорових людей у віковому інтервалі від 42 до 82 років, у середньому протягом 9 років. Ризик СН знижувався зі збільшенням параметра згасання ультразвукової хвилі (Broadband Ultrasound Attenuation — BUA), виміряного за допомогою кількісного ультразвукового дослідження кістки п'яти. Кожне збільшення на 1 SD BUA було пов'язане зі зниженням ризику ХСН на 23% після коригування таких ФР як вік, куріння, зловживання алкоголем, ФА, цукровий діабет, артеріальний тиск, рівень холестерину [15].

Обмеженнями даного дослідження можна назвати такі: 1) відомості про наявність ХСН отримували з амбулаторних карток пацієнтів у первинній ланці охорони здоров'я, що могло призвести до набору тяжких випадків захворювання, а легкі форми не увійшли до дослідження; 2) для вимірювання міцності кістки використовувалося кількісне ультразвукове дослідження замість стандартизованої DXA. В даний час кількісне ультразвукове дослідження рекомендовано для скринінгу та оцінки ризику переломів, але не діагностики ОП.

В іншому проспективному популяційному дослідженні, проведеному в США, оцінювалася МЩК як ФР ХСН з аналізом гендерних і расових відмінностей у 4482 літніх пацієнтів >65 років. МПК проксимального відділу стегна та області шийки стегна вимірювалася з допомогою DXA. Низька МЩК проксимального відділу стегна була пов'язана з високим ризиком ХСН у білих чоловіків, але з низьким ризиком у чорношкірих чоловіків, без доказів зв'язку у жінок різної раси [16]. Незважаючи на деякі описані обмеження, це дослідження мало помітні переваги, до яких відноситься використання показників МЩК на основі DXA, оцінка кінцевих точок ХСН, поправка на множинні потенційні ФР і можливість виключити субклінічну ХСН. Висновки, зроблені у цьому дослідженні, доповнюють попередні роботи, що підтверджують зв'язок низької МПК з високим ризиком ХСН, переважно у білих чоловіків, хоч і ставлять під сумнів аналогічну асоціацію у білих жінок. Авторі також висловлювали припущення про загальні ланки в патогенезі ОП та ХСН.

Обґрунтування взаємозв'язку ХСН із розвитком остеопорозу

На питання, чому у пацієнтів із ХСН підвищується частота ОП та пов'язаних з ним переломів, існує кілька можливих відповідей. По-перше, знайдено загальні механізми розвитку цих станів, по-друге, виявлено загальні ФР. Серед загальних ФР виділяють літній вік, низьку ФА, куріння, постменопаузу, цукровий діабет, дефіцит вітаміну D, гіперпаратиреоз; обговорюється АГ [17].

Частково взаємозв'язок ХСН з ОП та переломами можна пояснити зниженням ФА, втратою м'язової

маси та іноді розвитком кахексії у міру прогресування СН, що сприяє погіршенню якості життя та збільшенню ризику падінь.

До того ж пацієнти з тяжкою ХСН часто прикуті до ліжка, позбавлені інсоляції, що може спричинити зниження шкірного синтезу вітаміну D та розвитку його недостатності або дефіциту. У випадках тяжкої правошлуночкової недостатності, що супроводжується застоєм у печінці та кишечнику, можливе зниження синтезу 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) та погіршення всмоктування вітаміну D, що надходить із продуктами харчування. Крім того, зміни функції нирок, пов'язані з ХСН або із застосуванням діуретиків, потенційно можуть впливати на процес трансформації 25(OH)D в активну форму вітаміну 1,25-дигідроксивітамін D (1,25(OH)₂D) та фізіологію мінерального гомеостазу, що веде до порушення обміну вітаміну D та вторинного гіперпаратиреозу [18]. Проведені раніше роботи показують значне зниження у сироватці крові пацієнтів із ХСН рівня 25(OH)D, підвищення ризику розвитку СН у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D та взаємозв'язок між низьким рівнем 25(OH)D та погіршенням прогнозу ХСН [19, 20].

Також виявлено можливі механізми підтримки неспецифічного запалення, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та ремоделювання серця в умовах дефіциту 25(OH)D при ХСН [21]. Гіперактивація РААС та високий вміст альдостерону призводять до підвищеного виведення кальцію нирками з розвитком вторинного гіперпаратиреозу та подальшим порушенням процесів ремоделювання кісткової тканини. Паратиреоїдний гормон (ПТГ), у свою чергу, підвищує секрецію альдостерону, як безпосередньо впливаючи на надниркові залози, так і побічно, шляхом активації РААС, тим самим замикаючи патологічне коло. ПТГ, будучи одним із основних регуляторів кісткового обміну і прямо корелюючи зі зниженням МЩК шийки стегна, також відіграє важливу роль у розвитку ХСН. До підвищення рівня ПТГ при ХСН ведуть порушення функції нирок, посилене виведення кальцію, підвищений рівень альдостерону, дефіцит вітаміну D. судин [22, 23]. Крім того, у літніх чоловіків з ХСН, госпіталізованих з приводу декомпенсації, вторинний гіперпаратиреоз був пов'язаний з погіршенням довгострокового виживання, і вимірювання рівня ПТГ у сироватці доповнювало значущість NT-proBNP для стратифікації ризику [24]. Автори зробили висновки про необхідність додаткових досліджень, щоб з'ясувати, чи рівень ПТГ у сироватці крові є маркером ризику прогресування або ФР ХСН.

Ще один із можливих механізмів зниження МЩК при ХСН полягає у розвитку системного запалення, яке супроводжується підвищенням активності ряду прозапальних медіаторів, що беруть участь у ремоделюванні міокарда, таких як фактор некрозу пухлини-α (ФНП-α), інтерлейкін-1, інтерлейкін-6. Відомо, що ці цитокіни також стимулюють резорбцію кісткової тканини, активуючи остеокласти, та інгібують формування кістки [25-27].

Серед цитокінів викликають інтерес і гормони жирової тканини — адипокіни. З відомих адипокінів, що синтезуються жировою тканиною, найбільш значний вплив на кістковий метаболізм і судинну стінку надають лептин та адипонектин [28]. На сьогоднішній день проведено небагато досліджень з вивчення участі даних молекул у кістковому метаболізмі та патогенезі ОП [29] та існують поодинокі дослідження їх серцево-судинних ефектів, зокрема, впливу на розвиток та перебіг СН [30]. При дослідженні кількісного складу тіла та МЩК у літніх чоловіків з ХСН легкого та помірного перебігу (1 та 2 стадії) продемонстровано, що рівень адипонектину обернено пропорційно корелював з МЩК та розцінювався як незалежний предиктор зниження кісткової маси, і прямо асоціювався з маркерами кісткового обміну: остеокальцином та СТХ (b-crosslaps) [31]. В іншому дослідженні чоловіків і жінок з ХСН рівень загального адипонектину підвищувався у міру прогресування захворювання та підвищення рівня NT-proBNP і був розцінений як незалежний предиктор смерті [32].

Таким чином, підвищений рівень адипонектину при ХСН може сигналізувати про зниження кісткової маси та розвиток ОП. У дослідженні вітчизняних авторів група пацієнтів з ХСН характеризувалася значно вищим рівнем ФНП-α, порівняно з контрольною групою, і була виявлена негативна кореляція між ФНП-α та МЩК, особливо в стегнової кістки [33]. Автори зробили висновок, що прискорення резорбції кісткової тканини у пацієнтів із ХСН може бути результатом субклінічного запалення та гіперпродукції деяких прозапальних цитокінів.

Іншим важливим механізмом зниження кісткової маси при ХСН є порушення нейрональної регуляції ремоделювання кістки. У роботі на мишах було продемонстровано, що симпатична передача сигналів через β2-адренергічні рецептори, присутні на остеобластах, контролює процес костеутворення за участю лептину. Дефіцит лептину мишей призводить до низького симпатичного тону, а генетична або фармакологічна абляція адренергічної передачі призводить до підвищення кісткової маси. Причому з'ясовано, що активація симпатичної нервової системи сприяє резорбції кістки за рахунок збільшення експресії у клітинах-попередниках остеобластів фактора диференціювання остеокластів — ліганду рецептора-активатора ядерного фактора-κB (RANKL) [34]. RANKL, активатор рецептора ядерного фактора B (RANK) і остеопротегерин (OPG) є членами сімейства ФНП, які виступають найважливішими регуляторами метаболізму кістки і, мабуть, беруть участь в імунних реакціях. Оскільки персистуюче запалення грає роль у розвитку СН, цікавить участь ланцюжка OPG/RANK/RANKL в патогенезі цього стану.

В результаті експериментальної частини дослідження на моделі постінфарктної СН у щурів була виявлена стійко підвищена експресія генів OPG, RANK та RANKL в ішемізованій частині ЛШ та ізольовано гена OPG у неішемізованих тканинах ЛШ, включаючи кардіоміоцити та інші клітини. При імуногістохі-

мічному дослідженні кардіоміоцитів ЛШ у пацієнтів з ХСН також було виявлено підвищені рівні білків OPG, RANK та RANKL. До того ж у осіб з ХСН визначалися підвищені рівні RANKL та OPG у сироватці крові, які корелювали з функціональними, гемодинамічними та нейрогормональними показниками тяжкості захворювання. RANKL також збільшував загальну активність матриксної металопротеїнази у фібробластах людини, що розглядається як передбачуваний механізм, за допомогою якого підвищена експресія RANKL при СН може сприяти дисфункції ЛШ [35]. На основі результатів дослідження, автори зробили висновок, що цитокіни OPG/RANKL/RANK як при клінічній, так і при експериментальній СН потенційно сприяють ремоделюванню та дилатації ЛШ, що може свідчити про участь відомих медіаторів кісткового гомеостазу в патогенезі СН. Крім того, перераховані вище цитокіни можуть являти собою нові мішені для терапевтичного втручання при обох захворюваннях.

Вивчаючи роль RANKL/OPG у патогенезі ХСН, було досліджено 153 пацієнти (123 пацієнти з ХСН, 30 пацієнтів з ІХС та збереженою серцевою функцією), а також мишей із СН. Рівні RANKL та співвідношення RANKL/OPG у плазмі кісткового мозку були значно підвищені як у пацієнтів з ХСН у порівнянні з контрольною групою, так і в експерименті на мишачій моделі постінфарктної СН. Регресійний аналіз показав, що ступінь тяжкості та тривалість СН були незалежно пов'язані з підвищеними рівнями RANKL у плазмі кісткового мозку. Таким чином, при ХСН було відзначено стійке підвищення рівня RANKL, що стимулює резорбцію кістки, та отримані дані розкривали прямий патофізіологічний шлях зв'язку ХСН з катаболічним ремоделюванням кістки та підвищеним ризиком остеопорозних переломів [36].

Було висловлено припущення про внесок у розвиток та прогресування ОП при ХСН гіперперфузії кісткової тканини [37]. За аналогією з периферичним атеросклерозом при ХСН найбільше виражені порушення мікроциркуляції в кінцівках, що дозволяє говорити про переважне зменшення МЩК у проксимальному відділі стегна через порушення внутрішньокісткової мікроциркуляції. Ця гіпотеза підтверджується даними низки досліджень, об'єднаних у літературному огляді, присвяченому питанню взаємозв'язку периферичного атеросклерозу артерій та ОП [38].

Несприятливі наслідки (серцево-судинні події та смерть) у пацієнтів з ХСН та ОП відзначалися значно частіше, ніж у осіб без ОП. Цікавими є результати нещодавнього ретроспективного дослідження

303 пацієнтів з ХСН. За результатами DXA частота ГП склала 40%. Протягом періоду спостереження, що в середньому склав 290 254 дні, у 92 (30,4%) пацієнтів розвинулися небажані явища, і частота їх була вищою у пацієнтів з ОП — 51 vs 23%. У багатофакторному регресійному аналізі відповідна критеріям ОП МЩК у двох або більше ділянках виміру виявилася незалежним предиктором несприятливих подій після коригування на вік, стать та рівень NT-proBNP. На підставі отриманих даних автори зробили висновок про те, що низька МЩК є новим предиктором несприятливих подій у пацієнтів з ХСН та припустили, що ХСН негативно впливає на метаболізм кісткової тканини та може призводити до втрати кісткової маси, підвищуючи ризик переломів, що погіршує прогноз та основного захворювання [39].

Крім загальних механізмів у патогенезі ОП і ХСН відомо, що низка лікарських препаратів у складі комплексної терапії ХСН можуть впливати на МЩК, причому деякі їх знижують ризик ОП, інші підвищують його [40].

Такі препарати, як спіронолактон, тiazидні діуретики, донатори оксиду азоту та аспірин мають протективний ефект щодо ОП. У той же час регулярний прийом петлевих діуретиків та антагоністів вітаміну К призводить до зниження кісткової маси та підвищення ризику переломів [10, 41]. Показано, що пацієнти з ХСН та виявленим ОП частіше отримували петлеві діуретики та варфарин, а не прямі пероральні антикоагулянти. Причому петлеві діуретики надавали негативну дію на МПК незалежно від стадії та форми ХСН та інших ФР [39].

Висновок

На закінчення можна констатувати, що необхідні подальші дослідження взаємозв'язку ХСН та ОП, оскільки розуміння загальних механізмів розвитку захворювань послужить платформою для профілактичних та терапевтичних заходів, спрямованих на обидва стани. Тим не менш, наявні на сьогоднішній день дані свідчать про необхідність приділяти увагу проблемі порушень кісткового обміну у пацієнтів з ХСН та вживати заходів щодо зниження ризику остеопорозних переломів. Скринінг на ОП з модифікацією потенційних ФР, визначенням та корекцією рівня вітаміну D крові, відповідним призначенням лікарських препаратів є важливими профілактичними заходами у пацієнтів з ХСН, які тривалий час приймають кардіологічні препарати, які негативно впливають на кістковий обмін.

Список використаної літератури

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342–56. doi:10.1002/ehf.1858.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin E, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Committee et al. Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics -2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141:e139–596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757.

3. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-59. doi:10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
4. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinology. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis — 2020. *Endocr Pract*. 2020;26(Suppl 1):1-46. doi:10.4158/GL-2020-0524SUPPL.
5. Sauer AJ, Bhardwaj AJ, Srivastava AV. On leadership—a call to action for aspirational leadership development for programs supporting patients with heart failure. *J Card Fail*. 2021;27(9):1017–1019. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.05.021.
6. Ahmadi H, Arabi A. Association between vitamin D and cardiovascular health: Myth or Fact? A narrative review of the evidence. *Womens Health (Lond)*. 2023;19:17455057231158222. doi:10.1177/17455057231158222.
7. Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6483. Published 2020 Sep 4. doi:10.3390/ijms21186483
8. Notarnicola A, Maccagnano G, Moretti L, et al. Cardiopathy and osteoporosis: the epidemiology in a region of Italy. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(1):251-5.
9. Xing W, Lv X, Gao W, et al. Bone mineral density in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2018;13:343-53. doi:10.2147/CIA.S154356.
10. Majumdar SR, Ezekowitz JA, Lix LM, et al. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population-based cohort study of 45,509 subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1179-86. doi:10.1210/jc.2011-3055.
11. Ge G, Li J, Wang Q. Heart failure and fracture risk: a metaanalysis. *Osteoporos Int*. 2019;30(10):1903-9. doi:10.1007/s00198-019-05042-2.
12. Loncar G, Garfias-Veilt T, Valentova M, et al. Bone status in men with heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure [published online ahead of print, 2023 Feb 13]. *Eur J Heart Fail*. 2023;10.1002/ehf.2794. doi:10.1002/ehf.2794.
13. van Diepen S, Majumdar SR, Bakal JA, et al. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients. *Circulation*. 2008;118(19):1946-52. doi:10.1161.108.784009.
14. Carbone L, Buzkova P, Fink HA, et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*. 2010;31:77-84. doi:10.1093/eurheartj/ehp483.
15. Pfister R, Michels G, Sharp SJ, et al. Low bone mineral density predicts incident heart failure in men and women: the EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) — Norfolk prospective study. *JACC Heart Fail*. 2014;2(4):380-9. doi:10.1016/j.jchf.2014.03.010.
16. Fohrman RB, Brown DL, Koh WJ, et al. Bone Mineral Density and Risk of Heart Failure in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):e004344. doi:10.1161/JAHA.116.004344.
17. Loncar G, Cvetinovic N, Lainscak M, et al. Bone in heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(2):381-93. doi:10.1002/jcsm.12516.
18. Fohrman RB, Brown DL, Koh WJ, et al. Bone Mineral Density and Risk of Heart Failure in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):e004344. Published 2017 Mar 13. doi:10.1161/JAHA.116.004344.
19. Saponaro F, Saba A, Frascarelli S, et al. Vitamin D measurement and effect on outcome in a cohort of patients with heart failure. *Endocr Connect*. 2018;7(9):957-64. doi:10.1530/EC-18-0207.
20. Bhatta L, Cepelis A, Vikjord SA, et al. Bone mineral density and risk of cardiovascular disease in men and women: the HUNT study. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(11):1169-1177. doi:10.1007/s10654-021-00803-y.
21. Roffe-Vazquez DN, Huerta-Delgado AS, Castillo EC, et al. Correlation of vitamin D with inflammatory cytokines, atherosclerotic parameters, and lifestyle factors in the setting of heart failure: a 12-month follow-up study. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22): 5811. doi:10.3390/ijms20225811.
22. Wu GY, Wu T, Xu BD, et al. Effect of parathyroid hormone on cardiac function in rats with cardiomyopathy. *Exp Ther Med*. 2018;16(4):2859-66. doi:10.3892/etm.2018.6528.
23. Vadana M, Cecoltan S, Ciortan L, et al. Parathyroid Hormone Induces Human Valvular Endothelial Cells Dysfunction That Impacts the Osteogenic Phenotype of Valvular Interstitial Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3776. Published 2022 Mar 29. doi:10.3390/ijms23073776.
24. Loncar G, Bozic B, Cvetinovic N, et al. Secondary hyperparathyroidism prevalence and prognostic role in elderly males with heart failure. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(3): 297-304. doi:10.1007/s40618-016-0561-2.
25. Klein GL. Is calcium a link between inflammatory bone resorption and heart disease?. *Elife*. 2022;11:e83841. doi:10.7554/eLife.83841.
26. Abbate A, Toldo S, Marchetti C, Kron J, Van Tassell BW, Dinarello CA. Interleukin-1 and the inflammasome as therapeutic targets in cardiovascular disease. *Circulation Research*. 2020;126:1260–1280. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315937.
27. Campos-Obando N, Kavousi M, Roeters van Lennep JE, Rivadeneira F, Hofman A, Uitterlinden AG, Franco OH, Zillikens MC. Bone health and coronary artery calcification: the Rotterdam study. *Atherosclerosis*. 2015;241:278–283. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.013.
28. Canaff L, Zhou X, Hendy GN. The proinflammatory cytokine, interleukin-6, up-regulates calcium-sensing receptor gene transcription via Stat1/3 and Sp1/3. *The Journal of Biological Chemistry*. 2008;283:13586–13600. doi: 10.1074/jbc.M708087200.
29. Nakamura Y, Nakano M, Suzuki T, et al. Two adipocytokines, leptin and adiponectin, independently predict osteoporotic fracture risk at different bone sites in postmenopausal women. *Bone*. 2020;(137):115404. doi:10.1016/j.bone.2020.115404.
30. Poetsch MS, Strano A, Guan K. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases. *Front Endocrinol*. 2020;11:354. doi:10.3389/fendo.2020.00354.
31. Bozic B, Loncar G, Prodanovic N, et al. Relationship between high circulating adiponectin with bone mineral density and bone metabolism in elderly males with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2010;16(4):301-7. doi:10.1016/j.cardfail.2009.12.015.
32. Tsutamoto T, Tanaka T, Sakai H, et al. Total and high molecular weight adiponectin, haemodynamics, and mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2007;28:1723-30. doi:10.1093/eurheartj/ehm154.
33. Tanna N, Patel K, Moore AE, Dulnoan D, Edwards S, Hampson G. The relationship between circulating adiponectin, leptin and vaspin with bone mineral density (BMD), arterial calcification and stiffness: a cross-sectional study in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(12):1345-1353. doi:10.1007/s40618-017-0711-1

34. Eleftheriou F, Ahn JD, Takeda S, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature*. 2005;434(7032):514-20. doi:10.1038/nature03398.
35. Ueland T, Yndestad A, Oie E, et al. Dysregulated osteoprotegerin/RANK ligand/RANK axis in clinical and experimental heart failure. *Circulation*. 2005;111(9):2461-8. doi:10.1161/01.CIR.0000165119.62099.14.
36. Leistner DM, Seeger FH, Fischer A, et al. Elevated levels of the mediator of catabolic bone remodeling RANKL in the bone marrow environment link chronic heart failure with osteoporosis. *Circ Heart Fail*. 2012;5(6):769-77. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966093.
37. Farhat GN, Cauley JA. The link between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2008;5(1): 19-34.
38. Gaudio A, Xourafa A, Rapisarda R, et al. Peripheral artery disease and osteoporosis: Not only age-related. *Mol Med Rep*. 2018;18(6):4787-92. doi:10.3892/mmr.2018.9512.
39. Katano S, Yano T, Tsukada T, et al. Clinical determinants and prognostic impact of osteoporosis in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2020;41(2):3418. doi:10.1093/ehjci/ehaa946.3418.
40. Aluoch AO, Jessee R, Habal H, et al. Heart failure as a risk factor for osteoporosis and fractures. *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10(4):258-69. doi:10.1007/s11914-012-0115-2.
41. Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, et al. Risk of Osteoporotic Fracture in Elderly Patients Taking Warfarin: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med*. 2006;166(2):241-6. doi:10.1001/archinte.166.2.241.

Хронічна серцева недостатність та остеопороз: етіологічні та клініко-патогенетичні взаємозв'язки

Проф. О.М. Корж, канд. мед. наук І.В. Корж*

Харківський національний медичний університет

*ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України»

Сучасні епідеміологічні та клінічні дані підтверджують взаємозв'язок між хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та остеопорозом (ОП), який не можна пояснити лише старінням та використанням фармакологічних препаратів. Клініко-епідеміологічні дослідження показують, що ХСН найчастіше супроводжується низькою мінеральною щільністю кістки, високим ризиком переломів і, більше того, в чотири рази підвищує ризик будь-якого перелому, що потребує госпіталізації. Необхідні подальші дослідження взаємозв'язку ХСН та ОП, оскільки розуміння загальних механізмів розвитку захворювань послужить платформою для профілактичних та терапевтичних заходів, спрямованих на обидва стани.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, остеопороз, мінеральна щільність кістки, кістковий обмін.

Chronic heart failure and osteoporosis: etiological and clinical-pathogenetic relationships

Prof. O.M. Korzh, PHD I.V. Korzh

Kharkiv National Medical University

Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Current epidemiological and clinical data confirm the relationship between chronic heart failure (CHF) and osteoporosis (OP), which cannot be explained only by aging and the use of pharmacological drugs. Clinical and epidemiological studies show that CHF is most often accompanied by low bone mineral density, a high risk of fractures and, moreover, a fourfold increase in the risk of any fracture requiring hospitalization. Further research on the relationship between CHF and OP is needed, as understanding the common mechanisms of disease development will serve as a platform for preventive and therapeutic interventions aimed at both conditions.

Key words: chronic heart failure, osteoporosis, bone mineral density, bone metabolism.

Контактна інформація: Корж Олексій Миколайович — зав. кафедрою загальної практики — сімейної медицини Харківського національного медичного університету, м. Харків, 61022, пр. Науки, 4, доктор медичних наук, професор, (050) 615-71-95, e-mail: kaf.zpsm@knmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 08.04.2023 р.