

Биомаркер ST2 как прогностический фактор развития остеопатических переломов у больных с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2

С.Н. Шилов, Е.Н. Березикова, А.А. Попова, А.В. Молоков, И.В. Яковлева, Д.В. Жуков

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Сердечная недостаточность является клиническим синдромом, связанным с различными метаболическими нарушениями, многие из которых могут отрицательно влиять на опорно-двигательный аппарат. Провоспалительные цитокины, играя важную роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН), также могут изменять метаболизм костей.

Ц е л ь . Изучить прогностическую значимость растворимого ST2 в качестве биомаркера прогрессирования снижения минеральной плотности кости (МПК) и риска остеопоротических переломов у больных с ХСН, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 (СД2).

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведено 12-месячное проспективное клинически контролируемое исследование 75 женщин с ХСН, ассоциированной с СД2. Особенности состояния костной ткани анализировались с учетом уровня ST2 в сыворотке крови в 3 тертилях. В селективную выборку 1-го тертиля ($n = 25$) вошли пациентки с минимальным уровнем ST2 – менее 21,3 нг/мл; во 2-й тертиль ($n = 25$) – пациентки с уровнем ST2 21,3–32,8 нг/мл; в 3-й тертиль ($n = 25$) – пациентки с уровнем ST2 более 32,8 нг/мл. Содержание сывороточного ST2 определяли иммуноферментным методом. Оценка МПК проводилась денситометрическим методом с использованием двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA).

Р е з у л ь т а т ы . Через 12 мес оценивалась частота комбинированной конечной точки: снижение МПК по данным DXA и/или развитие остеопоротических переломов. Частота неблагоприятных событий постепенно возрастала от 1-го тертиля к 3-му тертилю ($p = 0,001$). У женщин с коморбидной патологией при медиане ST2 более 25,3 нг/мл и МПК (по Т-критерию) менее $-2,5$ выявлялась наибольшая частота (52,6 %) неблагоприятных остеопоротических событий. Наблюдалась умеренная отрицательная корреляция уровня ST2 с МПК ($r = -0,48$; $p = 0,001$).

З а к л ю ч е н и е . Повышенный уровень ST2 ассоциируется с прогрессированием потери МПК и риском развития остеопоротических переломов. Представляется целесообразным и информативным исследование уровня ST2 в крови женщин с ХСН и СД2 для оценки риска развития остеопоротических переломов.

Ключевые слова: ST2, остеопороз, сердечная недостаточность, минеральная плотность кости, прогноз, остеопоротический перелом.

Образец цитирования: Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А., Молоков А.В., Яковлева И.В., Жуков Д.В. Биомаркер ST2 как прогностический фактор развития остеопатических переломов у больных с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(3):67-79. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-67-79

Поступила в редакцию 07.10.2024
Прошла рецензирование 09.12.2024
Принята к публикации 12.02.2025

Автор, ответственный за переписку
Шилов Сергей Николаевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: newsib54@gmail.com

Received 07.10.2024
Revised 09.12.2024
Accepted 12.02.2025

Corresponding author
Sergey N. Shilov: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: newsib54@gmail.com

ST2 as a prognostic factor for the development of osteopathic fractures in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus

S.N. Shilov, E.N. Berezikova, A.A. Popova, A.V. Molokov, I.V. Yakovleva, D.V. Zhukov

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Heart failure is a clinical syndrome associated with various metabolic disorders, many of which can adversely affect the musculoskeletal system. Pro-inflammatory cytokines, playing an important role in the pathogenesis of chronic heart failure (CHF), can also alter bone metabolism.

A i m . To study the prognostic significance of soluble ST2 as a biomarker of bone mineral density (BMD) decline progression and the risk of osteoporotic fractures in patients with CHF and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . A 12-month prospective, clinically controlled study of 75 women with CHF and T2DM was conducted. Bone tissue characteristics were analyzed taking into account ST2 levels in 3 tertiles. The selective sample of the 1st tertile ($n = 25$) included patients with a minimum ST2 level of less than 21,3 ng/ml; in the 2nd tertile ($n = 25$) – patients with an ST2 level of 21,3–32,8 ng/ml; in the 3rd tertile ($n = 25$) – patients with a ST2 level is over 32,8 ng/ml. ST2 concentration was determined by enzyme immunoassay. BMD was assessed using the densitometric method using dual energy X-ray absorptiometry (DXA).

R e s u l t s . After 12 months, the frequency of the combined endpoint was assessed: a decrease in BMD according to DXA and/or development of osteoporotic fractures. The frequency of adverse events gradually increased from the 1st tertile to the 3rd tertile ($p = 0,001$). In women with comorbidities having a median ST2 of over 25,3 ng/ml and BMD (according to T-score) of less than $-2,5$, the highest frequency (52,6%) of adverse osteoporotic events was identified. There was a moderate negative correlation of ST2 levels with BMD ($r = -0,48$; $p = 0,001$).

C o n c l u s i o n . Elevated ST2 levels are associated with the progression of BMD loss and the risk of osteoporotic fractures. It seems appropriate and informative to study the serum level of ST2 in women with CHF and T2DM to assess the risk of osteoporotic fractures.

Keywords: ST2, osteoporosis, heart failure, bone mineral density, prognosis, osteoporotic fracture.

Citation example: Shilov S.N., Berezikova E.N., Popova A.A., Molokov A.V., Yakovleva I.V., Zhukov D.V. ST2 as a prognostic factor for the development of osteopathic fractures in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(3):67-79. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-67-79

ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) является серьезной проблемой общественного здравоохранения, затрагивающей миллионы пациентов во всем мире. Общая распространенность СН увеличивается из-за старения населения, успехов в увеличении выживаемости у пациентов, страдающих коронарными событиями, а также благодаря отсрочке коронарных событий путем эффективной профилактики у лиц с высоким риском или тех, кто уже пережил первое событие [1]. Данные показывают, что 12-месячные показатели смертности от всех причин для пациентов с острой СН и стабильной СН составили 24 и 6 % соответственно [2].

СН является клиническим синдромом, связанным с различными метаболическими нарушениями, многие из которых могут отрицательно влиять на опорно-двигательный аппа-

INTRODUCTION

Heart failure (HF) is a serious public health problem affecting millions of patients worldwide. The overall prevalence of HF is increasing due to population aging, a survival increase in patients suffering from coronary events, and coronary event delay through effective prevention in high-risk individuals or those who have already experienced the first event [1]. It is shown that the all-cause 12-month mortality rates for patients with acute HF and stable HF were 24% and 6%, respectively [2].

HF is a clinical syndrome associated with various metabolic disorders, many of which can adversely affect the musculoskeletal system [3]. Disorders of bone metabolism, among which osteoporosis is the most significant, characterize the processes of physiological aging and usually coexist with chronic diseases that have adverse consequences for quality of life. Simultaneously, it is pro-

рат [3]. Нарушения костного обмена, среди которых остеопороз является наиболее значимым, характеризуют процессы физиологического старения и обычно сосуществуют с хроническими заболеваниями, имеющими неблагоприятные последствия для качества жизни. Параллельно предлагается рассматривать остеопороз в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Низкая минеральная плотность костной ткани (МПК) является фактором риска повышенной смертности в более позднем возрасте, особенно от сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Общие основные биологические процессы могут способствовать кальцификации сосудов и деминерализации костей; низкий уровень МПК повышает риск развития СН у здоровых людей [5]. Кроме того, снижение МПК было независимо связано с диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [6]. Однако механизмы ассоциации снижения МПК с диастолической дисфункцией ЛЖ остаются неясными. Один из потенциальных механизмов заключается в том, что катион кальция в артериальной стенке активирует процессы, напоминающие остеогенез, что приводит к повышению артериальной жесткости, увеличивая постнагрузку на ЛЖ [7]. Несколько исследований подтверждают гипотезу о взаимосвязи между сниженной МПК, повышенной артериальной жесткостью и диастолической дисфункцией [8].

Окислительный стресс частично ответственен за развитие и прогрессирование СН. Активные формы кислорода непосредственно ухудшают сократительную функцию, модифицируя белки, имеющие ключевое значение для связи сокращения и возбуждения, активируют гиперфункцию сигнальных киназ и факторов транскрипции и опосредуют апоптоз, стимулируют пролиферацию фибробластов и активируют матриксные металлопротеиназы [9]. Дисбаланс между окислительными и антиоксидантными процессами связан с повышением остеокластической и снижением остеобластной активности [10]. Провоспалительные цитокины, играя важную роль в патогенезе ХСН, также могут изменять метаболизм костей [11].

В настоящее время хроническая СН (ХСН) диагностируется на основании клинических симптомов, результатов эхокардиографии, уровня натрийуретического пептида В-типа (BNP) и N-концевого (NT)-proBNP [12]. Однако из-за нетипичных симптомов и признаков СН эхокардиография и оценка гемодинамики часто огра-

пошено для рассмотрения остеопороза как независимого фактора риска для сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Низкая минеральная плотность (BMD) является фактором риска для повышенной смертности в позднем возрасте, особенно от сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Общие основные биологические процессы могут способствовать вазкулярной кальцификации и деминерализации; низкий уровень BMD увеличивает риск развития СН у здоровых людей [5]. Кроме того, снижение BMD было независимо связано с диастолической дисфункцией ЛЖ [6]. Однако механизмы ассоциации снижения BMD с диастолической дисфункцией ЛЖ остаются неясными. Одним из потенциальных механизмов является то, что кальций в артериальной стенке запускает остеогенезоподобные процессы, что приводит к повышенной жесткости артерий и увеличению нагрузки на ЛЖ [7]. Несколько исследований подтверждают гипотезу о взаимосвязи между сниженной BMD, повышенной жесткостью артерий и диастолической дисфункцией [8].

Окислительный стресс частично ответственен за развитие и прогрессирование СН. Реактивные формы кислорода непосредственно ухудшают сократительную функцию, модифицируя белки, имеющие ключевое значение для связи сокращения и возбуждения, активируют гиперфункцию сигнальных киназ и факторов транскрипции и опосредуют апоптоз, стимулируют пролиферацию фибробластов и активируют матриксные металлопротеиназы [9]. Дисбаланс между окислительными и антиоксидантными процессами связан с повышением остеокластической и снижением остеобластной активности [10]. Провоспалительные цитокины, играя важную роль в патогенезе ХСН, также могут изменять метаболизм костей [11].

В настоящее время хроническая СН (ХСН) диагностируется на основании клинических симптомов, данных эхокардиографии, уровня натрийуретического пептида В-типа (BNP) и N-концевого (NT)-proBNP [12]. Однако из-за нетипичных симптомов и признаков СН эхокардиография и оценка гемодинамики часто ограни-

чены для рассмотрения остеопороза как независимого фактора риска для сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Низкая минеральная плотность (BMD) является фактором риска для повышенной смертности в позднем возрасте, особенно от сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Общие основные биологические процессы могут способствовать вазкулярной кальцификации и деминерализации; низкий уровень BMD увеличивает риск развития СН у здоровых людей [5]. Кроме того, снижение BMD было независимо связано с диастолической дисфункцией ЛЖ [6]. Однако механизмы ассоциации снижения BMD с диастолической дисфункцией ЛЖ остаются неясными. Одним из потенциальных механизмов является то, что кальций в артериальной стенке запускает остеогенезоподобные процессы, что приводит к повышенной жесткости артерий и увеличению нагрузки на ЛЖ [7]. Несколько исследований подтверждают гипотезу о взаимосвязи между сниженной BMD, повышенной жесткостью артерий и диастолической дисфункцией [8].

ничены такими факторами, как состояние здоровья, а уровни BNP или NT-proBNP зависят от возраста, пола, индекса массы тела и функции почек, что делает диагностику и лечение СН клинической проблемой [12]. Для помощи в диагностике СН требуются простые, чувствительные и специфические методы.

ST2 является представителем суперсемейства рецепторов интерлейкина-1 (IL-1), которое кодируется геном *ST2* в кардиомиоцитах. Ген *ST2* расположен на хромосоме 2q12 человека и может кодировать две изоформы: трансмембранную, или клеточную (ST2L), и растворимую, или циркулирующую (sST2). Интерлейкин-33 (IL-33) является функциональным лигандом для ST2, а сигнальный путь ST2/IL-33 оказывает кардиопротекторное действие путем активации рецепторов ST2L, уменьшая фиброз миокарда, ингибируя гипертрофию кардиомиоцитов и улучшая сердечную функцию [13]. При СН повышенная сердечная нагрузка подвергает миокард чрезмерной стимуляции растяжения, а повышенная экспрессия sST2 может конкурировать с ST2L за связывание с IL-33, отменяя кардиопротекторный эффект сигнального пути ST2/IL-33; это приводит к апоптозу, гипертрофии и фиброзу кардиомиоцитов и дальнейшему ухудшению сердечной функции, что усугубляет СН [13]. Данные факты подтверждают, что sST2 играет важную роль в развитии СН. Клинические исследования sST2 показали его диагностическую и прогностическую ценность при СН. Уровни sST2 являются значительно повышенными у пациентов с СН, коррелируя с тяжестью СН [14].

При большом многообразии исследований, посвященных роли ST2 в патогенезе ХСН, работ, исследующих влияние данного маркера на костное ремоделирование у больных с СН, практически нет. Учитывая участие цитокинов IL-33, sST2 и рецепторного комплекса IL-33/ST2 в модулировании воспалительной реакции, которая является звеном патогенеза остеопороза и ХСН, представляется перспективным изучение роли ST2 в развитии нарушений костного ремоделирования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение прогностической значимости растворимого ST2 в качестве биомаркера прогрессирования снижения МПК и риска остеопоротических переломов у больных с хронической СН, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

myocardial fibrosis, inhibiting cardiomyocyte hypertrophy, and improving cardiac function [13]. In HF, an increased cardiac load exposes the myocardium to overstretching stimulation, and increased expression of sST2 can compete with ST2L for binding to IL-33, eliminating the cardioprotective effect of the ST2/IL-33 signaling pathway. All the above mentioned leads to apoptosis, hypertrophy and fibrosis of cardiomyocytes, and further deterioration of cardiac function, which worsens HF [13]. These facts confirm that sST2 plays an important role in the development of HF. The clinical studies of sST2 have shown its diagnostic and prognostic value in HF. In patients with HF, sST2 levels are significantly elevated, correlating with the severity of HF [14].

Despite the wide variety of studies concerning the role of ST2 in the pathogenesis of CHF, there are virtually no investigations on the effect of this marker on bone remodeling in patients with HF. Given the involvement of cytokines IL-33, sST2, and the IL-33/ST2 axis in modulating the inflammatory response, which is a component of the pathogenesis of osteoporosis and CHF, it seems promising to study the role of ST2 in the development of bone remodeling disorders.

AIM OF THE RESEARCH

To study the prognostic significance of soluble ST2 as a biomarker of BMD decline progression and the risk of osteoporotic fractures in patients with chronic HF and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

MATERIALS AND METHODS

A 12-month prospective clinically controlled study of 75 female patients (mean age 57.4 ± 5.4 years) with functional class II–IV CHF and T2DM was conducted.

The study was carried out in accordance with the provisions of the Helsinki Declaration and approved by the local Ethics Committee of City Clinical Hospital No. 1 (Protocol No. 211 dated December 24, 2020).

The CHF clinical features and the status of bone tissue, as well as the risk factor stratification for progression of the comorbidities of interest were analyzed, taking into account the serum level of ST2 in 3 tertiles (Table 1). The selective sample of the 1st tertile ($n = 25$) consisted of patients with a minimum ST2 level <21.3 ng/ml; in the 2nd tertile ($n = 25$) – patients with an ST2 level of $21.3–32.8$ ng/ml; in the 3rd tertile – patients ($n = 25$) with a ST2 level >32.8 ng/ml. All patients included in the study received basic medical care per the recommendations for the diagnosis and treatment of CHF.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено 12-месячное проспективное клинически контролируемое исследование 75 пациентов (средний возраст $57,4 \pm 5,4$ года) с ХСН II–IV функционального класса, ассоциированной с СД2.

Исследование было проведено в соответствии с положением Хельсинкской декларации и одобрено локальным Этическим комитетом ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (протокол № 2110Т 24 декабря 2020 г.).

Особенности клинического течения ХСН и состояния костной ткани, стратификация факторов риска прогрессирования исследуемой коморбидной патологии анализировались с учетом уровня ST2 в сыворотке крови в 3 тертилях (табл. 1). В селективную выборку 1-го тертиля ($n = 25$) вошли пациентки с минимальным уровнем ST2 – менее 21,3 нг/мл; во 2-й тертиль ($n = 25$) – пациентки с уровнем ST2 21,3–32,8 нг/мл; в 3-й тертиль – пациентки ($n = 25$) с уровнем ST2 более 32,8 нг/мл. Все пациентки, включенные в исследование, получали базисную терапию в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН.

С целью оценки компенсации углеводного обмена у пациенток с СД2 определяли гликированный гемоглобин (HbA1c). Липидный спектр крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)) анализировался по стандартным методикам. Содержание сывороточного ST2 определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Определение МПК проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. Для характеристики состояния МПК использовалось сравнение с нормальной пиковой костной массой (Т-критерий), т.е. со средним значением для того возраста, в котором МПК в данном участке скелета достигает максимума: диагноз остеопороза ставили при значении Т-критерия $-2,5$ и ниже, снижение МПК по Т-критерию от -1 до $-2,5$ стандартного отклонения (SD) рассматривалось как остеопения. Для объективизации оценки ФК ХСН использовался тест с 6-минутной ходьбой.

На каждую пациентку заполнялась соответствующая клиническая карта. Состояние больных, включенных в исследование, оценивали исходно, в динамике клинического наблюдения (по мере необходимости в случаях развития тех

Glycated hemoglobin (HbA1c) was determined in patients with T2DM to assess carbohydrate metabolism compensation. Lipid profile (total cholesterol (TCH), triglycerides (TGs), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was measured using conventional methods. Serum ST2 concentration was determined by solid-phase enzyme immunoassay. BMD was assessed using dual energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine and proximal femur. To characterize the status of BMD, a comparison was used with normal peak bone mass (T-score), i.e. with the average value for the age when BMD in this site of the skeleton reaches its maximum: the diagnosis of osteoporosis was made at T-score $\leq -2,5$; a decrease in BMD according to the T-score from -1 to $-2,5$ of standard deviation (SD) was considered as osteopenia. The 6-minute walking test was used to objectify the assessment of CHF FC.

A medical record was filled for each patient. Condition of the patients included in the study was assessed at base line, during the follow-up (as and when necessary in cases of the events associated with osteoporosis) and prospectively after 12 months with an assessment of frequency of the composite endpoint, which provided: a decrease in BMD according to dual energy X-ray absorptiometry and/or the development of osteoporotic fractures. An osteoporotic fracture was considered the fracture that complicated the course of osteoporosis and occurred due to the low-energy trauma or spontaneously while coughing, sneezing, or lifting weights (pathological fractures of the proximal femur, distal radius, proximal humerus, and vertebral body fractures).

The study did not include patients with hemodynamically significant heart valve disease, myocarditis, severe lesions of the liver, kidneys, connective tissue, and malignant neoplasms.

Statistical processing of the results was carried out using STATISTICA software package. The mean and the standard error of the mean for the quantitative variables ($M \pm m$) were determined. The Spearman's rank correlation coefficient (Spearman r) was used for correlation analysis. The level of statistical significance p for all the analysis procedures used was assumed to be 0,05.

RESULTS

The mean ST2 level in the cohort of patients was $25,3 \pm 3,2$ ng/ml. Depending on the level of ST2, all patients were divided into tertiles: 1st, 2nd and 3rd (Table 1). Analysis of the cumulative incidence of BMD decline and osteoporotic fractures in patients

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациенток с кардиоваскулярной патологией, распределенных по 3 тертилям в зависимости от уровня ST2**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients with cardiovascular pathology divided into 3 tertiles depending on the ST2 level

Показатель Parameter	Тертиль 1 ST2 < 21,3 нг/мл Tertile 1 ST2 < 21,3 ng/ml (n = 25)	Тертиль 2 ST2 21,3–32,8 нг/мл Tertile 2 ST2 21,3–32,8 ng/ml (n = 25)	Тертиль 3 ST2 > 32,8 нг/мл Tertile 3 ST2 > 32,8 ng/ml (n = 25)
Возраст, лет / Age, years	59,1 ± 4,7	56,4 ± 6,3	56,9 ± 5,9
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	31,1 ± 2,7	32,4 ± 2,3	30,7 ± 2,3
ХСН, n (%) / CHF, n (%):			
ФК II / FC II	15 (60,0)	10 (40,0)	6 (24,0)
ФК III / FC III	8 (32,0)	12 (48,0)	15 (60,0)
ФК IV / FC IV	2 (8,0)	3 (12,0)	4 (16,0)
ФВ ЛЖ, % / LVEF, %	54,3 ± 6,9	53,1 ± 6,2	49,9 ± 6,5
АГ, n (%) / AH, n (%)	23 (92,0)	22 (88,0)	22 (88,0)
АД сист., мм рт. ст. / BP systemic, mm Hg	127,8 ± 9,3	129,5 ± 6,8	125,8 ± 7,1
АД диаст., мм рт. ст. / BP diast., mm Hg	84,0 ± 5,9	84,4 ± 5,7	83,1 ± 4,6
ЧСС, уд./мин HR, per minute	75,6 ± 8,5	72,1 ± 7,9	77,8 ± 7,5
Стенокардия II–III ФК, n (%) Angina II–III FC, n (%)	10 (40,0)	14 (56,0)	17 (68,0)
Перенесенный ИМ, n (%) MI in a history, n (%)	4 (16,0)	6 (24,0)	10 (40,0)
АКШ или ЧКА, n (%) ACBG or PCI, n (%)	3 (12,0)	3 (12,0)	6 (24,0)
Медикаментозная терапия, n (%) Drug therapy, n (%):			
иАПФ / ACEI	23 (92,0)	21 (84,0)	22 (88,0)
сартаны / sartans	2 (8,0)	4 (16,0)	3 (12,0)
β-адреноблокаторы / β-blockers	22 (88,0)	21 (84,0)	23 (92,0)
диуретики / diuretics	16 (64,0)	22 (88,0)	20 (80,0)
АМКР / MRA	7 (28,0)	8 (32,0)	10 (40,0)
нитраты / nitrates	10 (40,0)	14 (56,0)	17 (68,0)
антикоагулянты / anticoagulants	6 (24,0)	8 (32,0)	11 (44,0)
антиагреганты / antiaggregants	14 (56,0)	16 (64,0)	17 (68,0)
бисфосфонаты / bisphosphonates	12 (48,0)	10 (40,0)	6 (24,0)

П р и м е ч а н и е . ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМ – инфаркт миокарда; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ЧКА – чрескожная коронарная ангиопластика; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Notes: BMI – body mass index; CHF – chronic heart failure; FC – functional class; LVEF – left ventricular ejection fraction; AH – arterial hypertension; BP – blood pressure; HR – heart rate; MI – myocardial infarction; ACBG – aortocoronary bypass grafting; PCI – percutaneous coronary intervention; ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitors; MRA – mineralocorticoid receptor antagonist.

или иных клинических событий, ассоциированных с остеопорозом) и проспективно через 12 мес с оценкой частоты комбинированной конечной точки, предусматривавшей: снижение МПК по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и/или развитие остеопоротических переломов. Остеопоротическим переломом считали перелом, который осложнял течение остеопороза и возникал при низкоэнергетической травме или спонтанно при кашле, чихании, подъеме тяжести (патологические переломы проксимального отдела бедренной кости, дистального метаэпифиза лучевой кости,

with CHF and T2DM showed that the incidence of adverse events gradually increased from the 1st tertile (serum ST2 concentration ≤21,3 ng/ml) to the 3rd tertile (serum ST2 concentration >32,8 ng/ml) ($p = 0,001$) (Fig. 1).

The cumulative incidence of osteoporotic events depending on levels of ST2 and BMD is presented in Fig. 2. The distribution of patients in each subgroup was as follows: 1) ST2 >25,3 ng/ml and BMD < –2,5 ($n = 19$); 2) ST2 <25,3 ng/ml and BMD > –2,5 ($n = 16$); 3) ST2 <25,3 ng/ml and BMD < –2,5 ($n = 17$); 4) ST2 >25,3 ng/ml and BMD > –2,5 ($n = 23$).

проксимального отдела плечевой кости, перелом тел(а) позвонков).

В исследование не включали пациентов с гемодинамически значимыми поражениями клапанов сердца, миокардитами, тяжелыми поражениями печени, почек, соединительной ткани, злокачественными новообразованиями.

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 проведения корреляционного анализа был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman r). Критический уровень значимости p для всех используемых процедур анализа принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний уровень ST2 в когорте больных составил $25,3 \pm 3,2$ нг/мл. В зависимости от концентрации ST2 в крови все больные были распределены на тертили: 1-й, 2-й и 3-й (см. табл. 1). Анализ кумулятивной частоты снижения МПК и развития остеопоротических переломов у пациентов с ХСН, ассоциированной с СД2, показал, что частота неблагоприятных событий постепенно нарастала от 1-го тертиля с уровнем ST2 в сыворотке крови менее 21,3 нг/мл к 3-му тертилю с уровнями ST2 более 32,8 нг/мл ($p = 0,001$) (рис. 1).

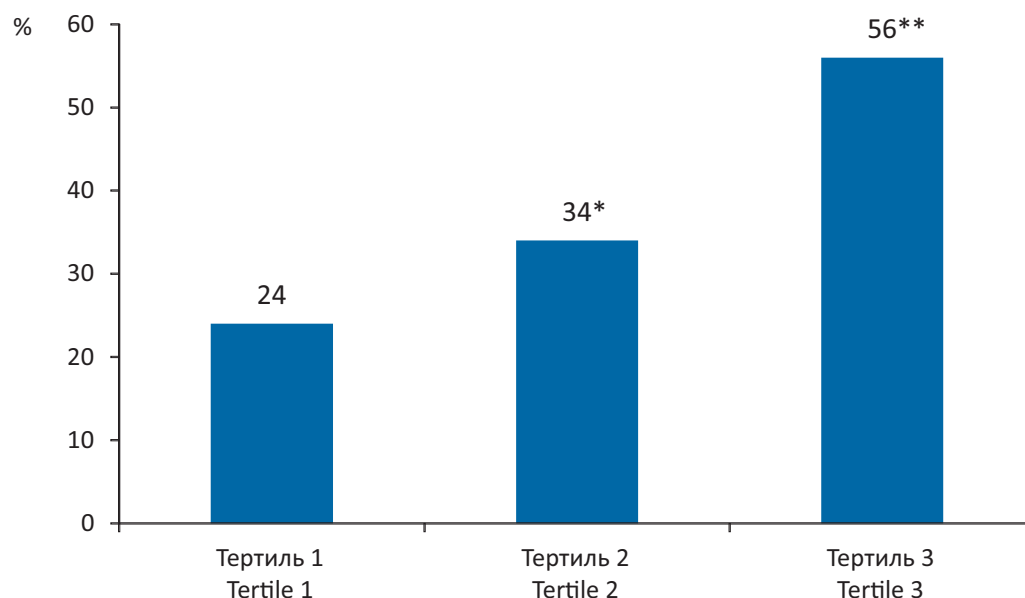


Рис. 1. Кумулятивная частота неблагоприятных событий (снижение минеральной плотности костной ткани и развитие остеопоротических переломов) у пациенток с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 (* $p = 0,021$ по сравнению с тертилем 1; ** $p = 0,001$ по сравнению с тертилем 2)

Fig. 1. Cumulative incidence of adverse events (bone mineral density decline and osteoporotic fractures) in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus (* $p = 0,021$ compared with tertile 1; ** $p = 0,001$ compared with tertile 2)

It turned out that patients with comorbidities and a median of ST2 $>25,3$ ng/ml and BMD $< -2,5$ had the highest incidence (5,6%) of adverse osteoporotic events.

In all patients with CHF, the level of TCH was approximately the same. A direct correlation was established between the values of LDL-C ($r = 0,35$; $p = 0,01$) and TGs ($r = 0,27$; $p = 0,023$) with ST2 in the 2nd and 3rd tertiles of patients. Analysis of the relationship between bone remodeling (according to T-score for BMD) and indices of atherogenic dyslipidemia showed a fairly strong negative correlation with TCH ($r = -0,49$; $p = 0,001$), LDL-C ($r = -0,41$; $p = 0,024$) and TGs ($r = -0,39$; $p = 0,01$), which allows to consider atherogenic dyslipidemia as an important associated risk factor for bone metabolic disorders and determines a high risk of osteopenia and osteoporosis in patients with comorbidities, including CHF and T2DM.

The determination of the prognostic significance of the ST2 level with the BMD assessment showed a moderate negative correlation between these indicators ($r = -0,48$; $p = 0,001$).

DISCUSSION

Currently, there is a growing interest in osteoporosis and BMD reduction, affecting not only postmenopausal women but also men, especially those with comorbid chronic diseases. HF and osteoporosis are widespread conditions associated with aging, that have a huge impact on society. Both disorders are common

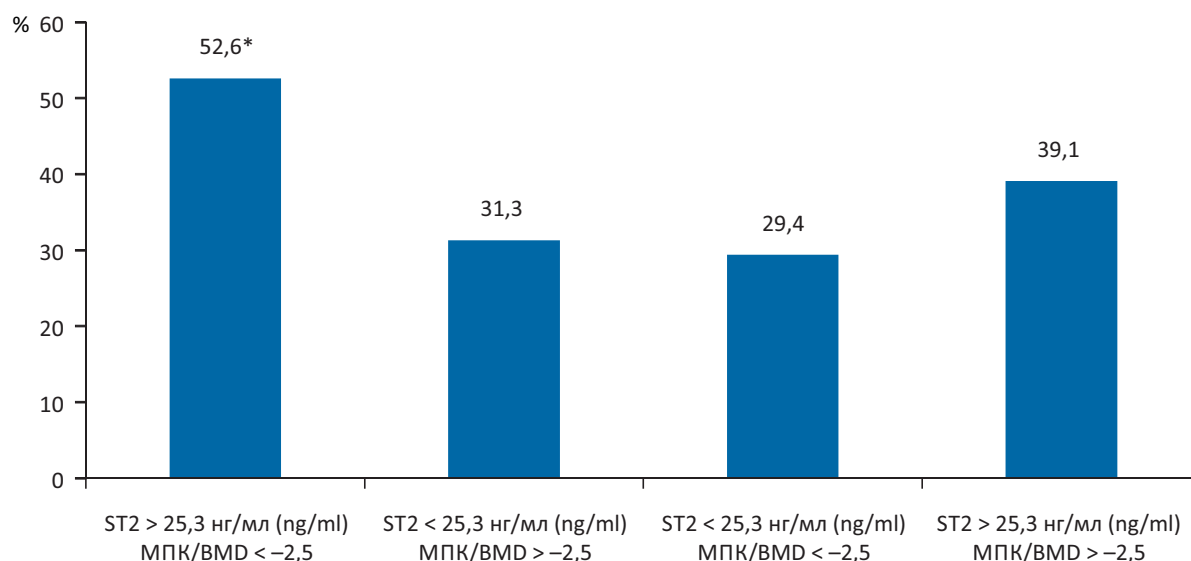


Рис. 2. Кумулятивная частота неблагоприятных событий (снижение минеральной плотности костной ткани и развитие остеопоротических переломов) в зависимости от уровня ST2 и минеральной плотности кости (* $p < 0,01$ по сравнению с уровнем ST2 < 25,3 нг/мл и МПК > -2,5 и с уровнем ST2 < 25,3 нг/мл и МПК < -2,5)
Fig. 2. Cumulative incidence of adverse events (bone mineral density decline and osteoporotic fractures) depending on the level of ST2 and bone mineral density (* $p < 0,01$ compared with the level of ST2 < 25,3 ng/ml and BMD > -2,5 and with the level of ST2 < 25,3 ng/ml and BMD < -2,5)

Кумулятивная частота остеопоротических событий в зависимости от уровня ST2 и МПК представлена на рис. 2. Распределение пациентов в каждой подгруппе было следующее: 1) уровень ST2 более 25,3 нг/мл и МПК менее -2,5 ($n = 19$); 2) уровень ST2 менее 25,3 нг/мл и МПК более -2,5 ($n = 16$); 3) уровень ST2 менее 25,3 нг/мл и МПК менее -2,5 ($n = 17$); 4) уровень ST2 более 25,3 нг/мл и МПК более -2,5 ($n = 23$).

Оказалось, что у пациенток с коморбидной патологией при медиане ST2 более 25,3 нг/мл и МПК менее -2,5 выявлялась наибольшая частота (52,6 %) неблагоприятных остеопоротических событий.

У всех пациенток с ХСН уровень ОХС был примерно одинаковым. Установлена прямая корреляционная связь значений ХС ЛПНП ($r = 0,35$; $p = 0,01$) и ТГ ($r = 0,27$; $p = 0,023$) с ST2 во 2-м и 3-м тертилях больных. Анализ взаимосвязи ремоделирования костной ткани (по Т-индексу МПК) с показателями атерогенной дислипидемии показал достаточно тесную отрицательную корреляцию с ОХС ($r = -0,49$; $p = 0,001$), ХС ЛПНП ($r = -0,41$; $p = 0,024$) и ТГ ($r = -0,39$; $p = 0,01$), что позволяет рассматривать атерогенную дислипидемию как важный ассоциированный фактор риска нарушений метаболизма костной ткани и предопределяет высокий риск развития остеопении и остеопороза у пациенток с коморбидной патологией, включающей ХСН и СД2.

causes of disturbed vital functions, and decreased activities of daily living, as well as prolonged hospitalization, which places a heavy burden on the healthcare system. The question remains to be answered – whether HF leads to osteoporosis and fractures because of bone fragility, or whether it is just an epiphenomenon in a population at HF and osteoporosis risk.

Published studies show that HF is associated with a decrease in BMD and an increased risk of osteoporotic fractures, especially in patients with more severe HF. Current guidelines for HF do not offer tools for osteoporosis screening or prevention of osteoporotic fractures.

Osteoporosis can significantly affect the HF prognosis [8]. Among patients with HF, lower BMD was associated with increased mortality rates and inotrop dependency [15]. When men and women with HF develop femoral neck fracture, mortality increases twofold compared with those with HF without this fracture [16]. HF is also a major risk factor for mortality after hip fracture [17].

Importance of a low BMD and deterioration of bone metabolism in patients with HF is the increased risk of fractures. This is worsened by low physical performance, which increases the risk of falls. In general, HF is associated with a fourfold higher risk of any fractures requiring hospitalization compared to patients with other cardiovascular conditions without CHF [18]. In addition, the fracture rate was 6% within 12 months among stable HF patients [19].

Определение прогностической значимости исследования ST2 с оценкой МПК показало умеренную отрицательную корреляцию этих показателей ($r = -0,48$; $p = 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время растет интерес к остеопорозу и снижению МПК, затрагивающему не только женщин в постменопаузе, но и мужчин, особенно с коморбидными хроническими заболеваниями. СН и остеопороз являются широко распространенными состояниями, связанными со старением, которые оказывают огромное влияние на общество. Оба расстройства – распространенные причины нарушения функций и способности к самообслуживанию, а также длительных госпитализаций, что ложится тяжелым бременем на систему здравоохранения. Остается без ответа вопрос, приводит ли СН к остеопорозу и переломам вследствие хрупкости костей или это просто эпифеномен в популяции, подверженной риску развития обоих синдромов.

Опубликованные исследования показывают, что СН связана со снижением МПК и повышенным риском остеопоротических переломов, особенно у пациентов с более тяжелой СН. Действующие рекомендации по СН не предлагают методы скрининга остеопороза или профилактики развития остеопоротических переломов.

Остеопороз может существенно влиять на прогноз при СН [8]. Среди пациентов с СН более низкая МПК была ассоциирована с повышенными показателями смертности и необходимостью в инотропной поддержке [15]. У мужчин и женщин с СН при развитии перелома шейки бедра двукратно увеличивается смертность по сравнению с лицами с СН без переломов бедра [16]. СН также является основным фактором риска смертности после перелома бедра [17].

Важность низкой МПК и ухудшения метаболизма костей у пациентов с СН заключается в увеличении риска переломов. Это усугубляется низкой физической работоспособностью, что увеличивает риск падений. В целом СН ассоциирована с четырехкратным более высоким риском развития любого перелома, требующего госпитализации, по сравнению с пациентами с другими сердечно-сосудистыми состояниями без ХСН [18]. Кроме того, частота переломов составляла 6 % в течение 12 мес среди стабильных пациентов с СН [19]. Наиболее опасным осложнением остеопороза является перелом шейки бедра, который связан с высоким риском смертности, а среди выживших может привести к потере способности

The most dangerous complication of osteoporosis is a hip fracture, which is associated with a high risk of mortality, and among survivors, it can lead to loss of capability for self-maintenance [20]. In a study using the Rochester Epidemiological Project, it was shown that osteoporotic fractures were more common in patients with HF compared with age- and sex-matched community controls [21]. In a population-based study conducted in Manitoba (Canada), which involved over 45 509 adults with 2703 incident fractures, there was a 30% increase in the number of major fractures in individuals with HF [22]. Thus, the assessment of bone metabolism may be an alternative for identifying HF patients at high risk of osteoporotic fractures and accomplishment of timely preventive and therapeutic interventions.

In our long-term (12 months) prospective cohort comparative study, several important facts were revealed. First of all, women with comorbidities of CHF and T2DM showed high levels of ST2 associated with an apparent high cumulative incidence of adverse osteoporotic events. The ST2 level was associated with the severity of atherogenic dyslipidemia, has a direct relationship to the severity of CHF functional class, and BMD abnormalities were one of the pathogenetically substantiated significant factors in the development of comorbidities in women. It is likely that the increased level of ST2 in patients with CHF and T2DM, modulating the processes of inflammation, promotes the activation of osteoclasts, accelerating the loss of BMD and increasing the risk of bone fractures.

Thus, the determination of the new biomarker ST2 together with BMD to assess the long-term prognosis for the risk of fractures in patients with CHF and T2DM is appropriate and informative. At the same time, the analysis of the features of the course and pathogenetic relationships of CHF, T2DM and osteoporosis in postmenopausal women seems relevant for the management of patients with comorbidities, that make up a significant number of outpatients or hospitalized patients.

CONCLUSION

The analysis of the incidence of adverse osteoporotic events depending on the serum level of ST2 and BMD showed that in a median ST2 of more than 25,3 ng/ml and BMD of less than $-2,5$, the highest incidence (52,6%) of osteoporotic fractures and a progressive decrease in BMD were noted. At the same time, in the 1st tertile, a reduced ST2 level (less than 21,3 ng/ml) with a minimal BMD deficiency was associated with the best prognosis of the disease.

к самообслуживанию [20]. В Рочестерском эпидемиологическом исследовании было показано, что остеопоротические переломы были более распространены у пациентов с СН по сравнению с соответствующими по возрасту и полу контрольными группами [21]. В популяционном исследовании, проведенном в Манитобе (Канада), в котором приняли участие более 45 509 взрослых с 2703 случаями остеопоротических переломов, наблюдалось 30% увеличение числа крупных переломов у лиц с СН [22]. Таким образом, оценка костного метаболизма может быть альтернативой для выявления пациентов с СН, подверженных риску остеопороза, и своевременного принятия профилактических и терапевтических мер.

В проведенном нами длительном (12 мес) проспективном когортном сравнительном исследовании установлено несколько важнейших фактов. Прежде всего, у женщин с коморбидной патологией, представленной ХСН и СД2, выявлен высокий уровень ST2, ассоциированный с очевидной высокой кумулятивной частотой неблагоприятных остеопоротических событий. Уровень ST2 был пропорционален степени выраженности атерогенной дислипидемии, прямо пропорционален тяжести функционального класса ХСН, а нарушения МПК являлись одним из доказанных патогенетически значимых факторов развития коморбидной патологии у женщин. Вероятно, повышенный уровень ST2 у больных с ХСН и СД2, модулируя процессы воспаления, способствует активации остеокластов, ускоряя потерю МПК и повышая риск развития переломов костей.

Таким образом, определение нового биомаркера ST2 и МПК для оценки отдаленного прогноза в отношении риска развития переломов у больных с ХСН и СД2 является целесообразным и информативным. При этом анализ особенностей течения и патогенетических взаимосвязей ХСН, СД2 и остеопороза у женщин в постменопаузе представляется актуальным для тактики ведения больных с коморбидной патологией, составляющих значимое количество среди амбулаторных или госпитализированных в стационары пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ частоты неблагоприятных остеопоротических событий в зависимости от уровня ST2 в сыворотке крови и МПК показал, что при медиане ST2 более 25,3 нг/мл и МПК менее –2,5 отмечалась наибольшая частота (52,6 %) остеопороти-

In patients with CHF and T2DM, a fairly close correlation has been revealed between the severity of atherogenic dyslipidemia and elevated ST2 levels, which allows to consider dyslipidemia an important pathogenetic factor associated with progressive loss of BMD and an increased risk of osteoporotic fractures. In this regard, the determination of ST2 levels in the blood of women with CHF and T2DM seems appropriate and informative for assessing the risk of osteoporotic fractures.

The limitations of our study are followings: a small number of patients studied ($n = 75$), a limited period of prospective follow-up (12 months), and follow-up of patients with CHF and T2DM comorbidities. In the future, it is necessary to evaluate the effect of ST2 on bone tissue and the risk of osteoporotic fractures over a longer follow-up period (12–36 months) in a larger cohort of patients, as well as determine the contribution made separately by CHF, depending on its severity, by T2DM, depending on existing complications, and by the ST2 level to the progression of BMD decline and occurrence of bone fractures.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ческих переломов и прогрессирующее снижение МПК. При этом в 1-м тертиле пониженный уровень ST2 (менее 21,3 нг/мл) с минимальным дефицитом МПК ассоциировались с наилучшим прогнозом заболевания.

У больных ХСН с СД2 установлена достаточно тесная корреляционная взаимосвязь между степенью выраженности атерогенной дислипидемии и повышенным уровнем ST2, что позволяет рассматривать дислипидемию как важный патогенетический фактор, ассоциируемый с прогрессирующей потерей МПК и повышенным риском развития остеопоротических переломов. В связи с этим исследование уровня ST2 в крови женщин с ХСН и СД2 представляется целесообразным и информативным для оценки риска развития остеопоротических переломов.

Ограничениями нашего исследования являются: небольшое количество исследованных пациентов ($n = 75$), ограниченный период проспективного наблюдения (12 мес), наблюдение за больными с коморбидностью ХСН и СД2. В дальнейшем необходимо оценить влияние ST2 на состояние костной ткани и риск остеопоротических переломов в течение более дли-

тельного периода наблюдения (12–36 мес) у большей когорты пациентов, а также определить, какой вклад вносят отдельно ХСН в зависимости от ее тяжести, СД2 в зависимости от имеющихся осложнений и уровень ST2 в про-

грессирование снижения МПК и развитие костных переломов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bozkurt B., Ahmad T., Alexander K.M. et al. Heart failure epidemiology and outcomes statistics: a report of the Heart Failure Society of America // *J. Card. Fail.* 2023;29(10):1412-1451. DOI: 10.1016/j.cardfail.2023.07.006.
2. Crespo-Leiro M.G., Anker S.D., Maggioni A.P. et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions // *Eur. J. Heart Fail.* 2016;18(6):613-625. DOI: 10.1002/ejhf.566.
3. Bandeira F., Oliveira L.B., Caldeira R.B., Toscano L.S. Skeletal consequences of heart failure // *Womens Health (Lond)*. 2022;18:17455057221135501. DOI: 10.1177/17455057221135501.
4. Qu L., Zuo X., Yu J. et al. Association of inflammatory markers with all-cause mortality and cardiovascular mortality in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia // *BMC Womens Health*. 2023;23(1):487. DOI: 10.1186/s12905-023-02631-6.
5. Pfister R., Michels G., Sharp S.J. 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):380-389. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.03.010.
6. Wang R.T., Li X.S., Zhang J.R. et al. Bone mineral density is associated with left ventricular diastolic function in women // *Clin. Cardiol.* 2016;39(12):709-714. DOI: 10.1002/clc.22592.
7. Chen Y., Zhao X., Wu H. Arterial stiffness: a focus on vascular calcification and its link to bone mineralization // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40(5):1078-1093. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.313131.
8. Azeez T.A. Osteoporosis and cardiovascular disease: a review // *Mol. Biol. Rep.* 2023;50(2):1753-1763. DOI: 10.1007/s11033-022-08088-4.
9. Pagan L.U., Gomes M.J., Martinez P.F., Okoshi M.P. Oxidative stress and heart failure: mechanisms, signalling pathways, and therapeutics // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2022;2022:9829505. DOI: 10.1155/2022/9829505.
10. Kimball J.S., Johnson J.P., Carlson D.A. Oxidative stress and osteoporosis // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2021;103(15):1451-1461. DOI: 10.2106/JBJS.20.00989.
11. Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Яковлева И.В. и др. 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.

REFERENCES

1. Bozkurt B., Ahmad T., Alexander K.M. et al. Heart failure epidemiology and outcomes statistics: a report of the Heart Failure Society of America. *J. Card. Fail.* 2023;29(10):1412-1451. DOI: 10.1016/j.cardfail.2023.07.006.
2. Crespo-Leiro M.G., Anker S.D., Maggioni A.P. et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur. J. Heart Fail.* 2016;18(6):613-625. DOI: 10.1002/ejhf.566.
3. Bandeira F., Oliveira L.B., Caldeira R.B., Toscano L.S. Skeletal consequences of heart failure. *Womens Health (Lond)*. 2022;18:17455057221135501. DOI: 10.1177/17455057221135501.
4. Qu L., Zuo X., Yu J. et al. Association of inflammatory markers with all-cause mortality and cardiovascular mortality in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia // *BMC Womens Health*. 2023;23(1):487. DOI: 10.1186/s12905-023-02631-6.
5. Pfister R., Michels G., Sharp S.J. 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):380-389. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.03.010.
6. Wang R.T., Li X.S., Zhang J.R. et al. Bone mineral density is associated with left ventricular diastolic function in women. *Clin. Cardiol.* 2016;39(12):709-714. DOI: 10.1002/clc.22592.
7. Chen Y., Zhao X., Wu H. Arterial stiffness: a focus on vascular calcification and its link to bone mineralization. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40(5):1078-1093. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.313131.
8. Azeez T.A. Osteoporosis and cardiovascular disease: a review. *Mol. Biol. Rep.* 2023;50(2):1753-1763. DOI: 10.1007/s11033-022-08088-4.
9. Pagan L.U., Gomes M.J., Martinez P.F., Okoshi M.P. Oxidative stress and heart failure: mechanisms, signalling pathways, and therapeutics. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2022;2022:9829505. DOI: 10.1155/2022/9829505.
10. Kimball J.S., Johnson J.P., Carlson D.A. Oxidative stress and osteoporosis. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2021;103(15):1451-1461. DOI: 10.2106/JBJS.20.00989.
11. Shilov S.N., Teplyakov A.T., Yakovleva I.V. et al. 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. (In Russ.)
12. Eltayeb M., Squire I., Sze S. Biomarkers in heart failure: a focus on natriuretic peptides. *Heart*. 2024;110(11):809-818. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318553.

12. Eltayeb M., Squire I., Sze S. Biomarkers in heart failure: a focus on natriuretic peptides // *Heart*. 2024;110(11):809-818. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318553.
13. Thanikachalam P.V., Ramamurthy S., Mallapu P. et al. Modulation of IL-33/ST2 signaling as a potential new therapeutic target for cardiovascular diseases // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2023;71-72:94-104. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2023.06.003.
14. Savarimuthu S., Goel P., Harky A. Soluble ST2: a valuable prognostic marker in heart failure // *Heart Fail. Rev*. 2022;27(6):2155-2164. DOI: 10.1007/s10741-022-10258-2.
15. Terrovitis J., Zotos P., Kaldara E. et al. Bone mass loss in chronic heart failure is associated with secondary hyperparathyroidism and has prognostic significance // *Eur. J. Heart Fail*. 2012;14(3):326-332. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs002.
16. Carbone L., Buzkova P., Fink H.A. et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study // *Eur. Heart J*. 2010;31(1):77-84. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp483.
17. Sing C.W., Lin T.C., Bartholomew S. et al. Global epidemiology of hip fractures: secular trends in incidence rate, post-fracture treatment, and all-cause mortality // *J. Bone Miner. Res*. 2023;38(8):1064-1075. DOI: 10.1002/jbmr.4821.
18. van Diepen S., Majumdar S.R., Bakal J.A. et al. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients // *Circulation*. 2008;118(19):1946-1952. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784009.
19. Frost R.J., Sonne C., Wehr U., Stempfle H.U. Effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in congestive heart failure // *Eur. J. Endocrinol*. 2007;156(3):309-314. DOI: 10.1530/EJE-06-0614.
20. Trejo G., Zia A., Caronia C. et al. Retrospective analysis of risk factors in geriatric hip fracture patients predictive of surgical intensive care unit admission // *Cureus*. 2024;16(5):e60993. DOI: 10.7759/cureus.60993.
21. Gerber Y., Melton L.J. 3rd, Weston S.A., Roger V.L. Osteoporotic fractures and heart failure in the community // *Am. J. Med*. 2011;124(5):418-425. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.11.029.
22. Majumdar S.R., Ezekowitz J.A., Lix L.M., Leslie W.D. 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.
23. Thanikachalam P.V., Ramamurthy S., Mallapu P. et al. Modulation of IL-33/ST2 signaling as a potential new therapeutic target for cardiovascular diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2023;71-72:94-104. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2023.06.003.
24. Savarimuthu S., Goel P., Harky A. Soluble ST2: a valuable prognostic marker in heart failure. *Heart Fail. Rev*. 2022;27(6):2155-2164. DOI: 10.1007/s10741-022-10258-2.
25. Terrovitis J., Zotos P., Kaldara E. et al. Bone mass loss in chronic heart failure is associated with secondary hyperparathyroidism and has prognostic significance. *Eur. J. Heart Fail*. 2012;14(3):326-332. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs002.
26. Carbone L., Buzkova P., Fink H.A. et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *Eur. Heart J*. 2010;31(1):77-84. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp483.
27. Sing C.W., Lin T.C., Bartholomew S. et al. Global epidemiology of hip fractures: secular trends in incidence rate, post-fracture treatment, and all-cause mortality. *J. Bone Miner. Res*. 2023;38(8):1064-1075. DOI: 10.1002/jbmr.4821.
28. van Diepen S., Majumdar S.R., Bakal J.A. et al. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients. *Circulation*. 2008;118(19):1946-1952. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784009.
29. Frost R.J., Sonne C., Wehr U., Stempfle H.U. Effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in congestive heart failure. *Eur. J. Endocrinol*. 2007;156(3):309-314. DOI: 10.1530/EJE-06-0614.
30. Trejo G., Zia A., Caronia C. et al. Retrospective analysis of risk factors in geriatric hip fracture patients predictive of surgical intensive care unit admission. *Cureus*. 2024;16(5):e60993. DOI: 10.7759/cureus.60993.
31. Gerber Y., Melton L.J. 3rd, Weston S.A., Roger V.L. Osteoporotic fractures and heart failure in the community. *Am. J. Med*. 2011;124(5):418-425. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.11.029.
32. Majumdar S.R., Ezekowitz J.A., Lix L.M., Leslie W.D. 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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шилов Сергей Николаевич – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-7777-6419.

Березикова Екатерина Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней им. акад. Л.Д. Сидоровой ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9630-0213.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey N. Shilov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Departments of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7777-6419.

Ekaterina N. Berezikova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Internal Diseases named after L.D. Sidorova, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9630-0213.

Anna A. Popova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2645-162X.

Alexey V. Molokov – Assistant, Departments of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk State Medical

Попова Анна Александровна – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2645-162X.

Молоков Алексей Валентинович – ассистент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-8718-2801.

Яковлева Инна Владимировна – ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-4712-2315.

Жуков Дмитрий Викторович – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4334-217X.

University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8718-2801.

Inna V. Yakovleva – Assistant, Departments of Out-patient Therapy and General Medical Practice, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4712-2315.

Dmitry V. Zhukov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Departments of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4334-217X.

