

УДК 616.12-008.46-036.1:616.379-008.64:616.71-007.234]-078.33:577.151

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-141-151>

Для цитирования: Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Попова А.А., Яковлева И.В., Молоков А.В., Гракова Е.В., Копьева К.В., Сваровская А.В., Гармаева О.В., Торим Ю.Ю., Степачев Е.И., Калюжин В.В. Остеопротегерин – новый независимый предиктор прогрессирования хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и остеопорозом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 141–151.

## Остеопротегерин – новый независимый предиктор прогрессирования хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и остеопорозом

Тепляков А.Т.<sup>1</sup>, Березикова Е.Н.<sup>2</sup>, Шилов С.Н.<sup>2</sup>, Попова А.А.<sup>2</sup>, Яковлева И.В.<sup>2</sup>, Молоков А.В.<sup>2</sup>, Гракова Е.В.<sup>1</sup>, Копьева К.В.<sup>1</sup>, Сваровская А.В.<sup>1</sup>, Гармаева О.В.<sup>3</sup>, Торим Ю.Ю.<sup>1</sup>, Степачев Е.И.<sup>2</sup>, Калюжин В.В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)  
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)  
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>3</sup> Республиканская городская клиническая больница им. Н.А. Семашко  
Россия, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12

<sup>4</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Изучение связи повышения концентрации остеопротегерина (OPG) в сыворотке крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), ассоциированной с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, остеопорозом или остеопенией, с развитием сердечно-сосудистых событий (в первую очередь декомпенсации ХСН, в том числе потребовавшей госпитализации, смерть от сердечно-сосудистого заболевания, острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения) для определения возможности применения данного биомаркера в качестве предиктора неблагоприятного течения кардиоваскулярной патологии у этих больных.

**Материалы и методы.** В 12-месячное когортное обсервационное исследование включили 75 пациенток (средний возраст  $57,4 \pm 5,4$  года) с ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа, остеопорозом или остеопенией. Кардиоваскулярные события анализировались в трех группах пациентов, сформированных с учетом тертильных диапазонов концентрации уровня OPG в сыворотке крови. В группу 1 ( $n = 25$ ) вошли пациентки с сывороточной концентрацией OPG менее 5,0 пмоль/л; в группу 2 ( $n = 25$ ) – с уровнем OPG 5,0–7,2 пмоль/л; в группу 3 ( $n = 25$ ) – с содержанием OPG более 7,2 пмоль/л. Содержание сывороточного OPG, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) определяли иммуноферментным методом. Оценка минеральной плотности костной ткани (МПК) проводилась денситометрическим методом с использованием двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии.

**Результаты.** Частота неблагоприятных событий постепенно нарастала от 1-го до 3-го тертиля OPG. При концентрации сывороточного OPG более 5,0 пмоль/л и значении Т-критерия МПК менее  $-2,5$  стандартных

✉ Шилов Сергей Николаевич, e-mail: newsib54@gmail.com.

отклонений идентифицировалась наибольшая частота (60,9%) неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Наблюдалась статистически значимая корреляция уровня OPG со значениями сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов: ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,019$ ) и ИЛ-1 $\beta$  ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,01$ ), а также гликированного гемоглобина ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,009$ ) и тяжестью ХСН ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,013$ ).

**Заключение.** Остеопротегерин является независимым фактором риска прогрессирования коморбидной кардиоваскулярной патологии: ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа, остеопорозом или остеопенией. Представляется клинически оправданным использование OPG для стратификации риска прогрессирования кардиоваскулярной патологии.

**Ключевые слова:** остеопротегерин, факторы риска, сердечная недостаточность, сахарный диабет, остеопороз, прогноз.

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время по-прежнему остается одним из наиболее распространенных инвалидирующих и прогностически исключительно неблагоприятных мультифакторных заболеваний, идентифицируемых в XXI в. как хроническая неинфекционная эпидемия [1, 2]. По данным исследования ЭПОХА – ХСН, распространенность ХСН в европейском регионе РФ составляет 7% (7,9 млн человек), в то время как в развитых странах Старого и Нового Света она не превышает 4% [3]. Ближайшее будущее сулит лишь усугубление проблемы в связи с увеличением продолжительности жизни населения, а также улучшением качества диагностики и широким использованием новых эффективных высокотехнологичных методов лечения и профилактики, прежде всего острых сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем, несмотря на выдающиеся успехи в кардиологии, достигнутые за последние десятилетия, смертность от ХСН остается исключительно высокой – 45–60% в течение 5 лет после установки первичного диагноза [3]. В связи с этим разработка инновационных методов ранней персонализированной диагностики, направленных на улучшение профилактики и лечения ХСН, представляет собой актуальную социально значимую медицинскую проблему.

В настоящее время в клинической практике «золотым стандартом» лабораторной диагностики ХСН является определение плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его предшественника (NT-proBNP). Вместе с тем уровни в крови BNP и NT-proBNP подвержены большой биологической вариабельности, зависящей от разнообразных демографических и патофизиологических причин. В связи с этим представляется актуальной разработка

новых технологий для ранней диагностики ХСН с внедрением в клиническую практику биомаркеров, лишенных недостатков известных диагностикомов [4].

Ранее в многочисленных исследованиях сообщалось о важной роли провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), в патогенезе ХСН [5]. Недавно установлены новые лиганды из суперсемейства ФНО- $\alpha$ , вовлеченные в развитие ХСН [6–8]. Особое значение в механизмах ХСН придают циклооксигеназе-2 и активации остеопротегерина (OPG) во взаимодействии с лигандом рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) и его родственным рецептором RANK [7]. Этот сигнальный путь, именуемый осью OPG/RANK/RANKL, активируется при кардиоваскулярной патологии, индуцируя транскрипцию генов, вовлеченных в клеточное ремоделирование, апоптоз, пролиферацию, воспаление и гипертрофические реакции [9–18].

В нескольких когортных исследованиях показано, что OPG представляет независимую прогностическую информацию о причинах сердечно-сосудистой смертности у больных ХСН, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [6, 8, 9, 12–15].

В одном из наиболее солидных рандомизированных клинически контролируемых исследований Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) продемонстрировано, что высокий уровень OPG в сыворотке крови может быть независимым маркером неблагоприятного прогноза и предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХСН [8]. Однако предикторная роль сывороточных уровней OPG для группы больных с коморбидной патологией: ХСН, ассоциированной с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и остеопорозом, не определена. Кроме того, лишь в единичных хорошо органи-

зованных исследованиях изучены потенциальные взаимосвязи между уровнем OPG и риском развития ХСН [8, 12, 14–16, 18], результаты которых разноречивы, что и явилось предпосылкой для настоящего исследования.

Целью исследования являлось изучение связи повышения концентрации остеопротегерина в сыворотке крови пациентов с ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа и остеопорозом или остеопенией, с развитием сердечно-сосудистых событий (в первую очередь, декомпенсация ХСН, в том числе потребовавшая госпитализации, смерть от сердечно-сосудистого заболевания, острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения) для определения возможности применения данного биомаркера в качестве предиктора неблагоприятного течения сердечно-сосудистой патологии у этих больных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 12-месячное когортное наблюдательное исследование вошли 75 пациенток (средний возраст  $57,4 \pm 5,4$  лет) с ХСН преимущественно II–III функционального класса (ФК), ассоциированной с СД 2-го типа и остеопорозом или остеопенией. В исследование не включали пациентов с гемодинамически значимыми поражениями

клапанов сердца, миокардитами, тяжелыми поражениями печени, почек, системными заболеваниями соединительной ткани и злокачественными новообразованиями. В группу контроля вошли 29 женщин, находящихся в постменопаузе, в возрасте 50–65 лет, без клинических и инструментальных признаков патологии сердечно-сосудистой системы и остеопоротического процесса.

Кардиоваскулярные события анализировались в трех группах пациентов, сформированных с учетом тертильных диапазонов концентрации уровня OPG в сыворотке крови (таблица). В группу 1 ( $n = 25$ ) вошли пациентки с сывороточной концентрацией OPG менее 5,0 пмоль/л; в группу 2 ( $n = 25$ ) – 5,0–7,2 пмоль/л; в группу 3 ( $n = 25$ ) – с содержанием OPG более 7,2 пмоль/л. Аналогичная методика анализа кумулятивной частоты развития кардиоваскулярных событий при прогрессировании ХСН использовалась в весьма солидном мультинациональном исследовании CORONA [8].

Все пациентки, включенные в исследование, в том числе с сохранной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, получали медикаментозную терапию в соответствии со стандартизованным алгоритмом лечения ХСН, представленным в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [19].

Т а б л и ц а  
T a b l e

Клинико-демографическая характеристика групп пациентов, сформированных с учетом тертильных диапазонов концентрации уровня OPG в сыворотке крови			
Clinic and demographic characteristics of groups of patients formed in view of tertile ranges of serum level of OPG			
Показатель Characteristic	Группа 1, $n = 25$ Group 1, $n = 25$	Группа 2, $n = 25$ Group 2, $n = 25$	Группа 3, $n = 25$ Group 3, $n = 25$
Возраст, годы, $M \pm m$ Age, years old, $M \pm m$	$59,1 \pm 4,7$	$56,4 \pm 6,3$	$56,9 \pm 5,9$
ИМТ, $кг/м^2$ , $M \pm m$ BMI, $kg/m^2$ , $M \pm m$	$31,1 \pm 2,7$	$32,4 \pm 2,3$	$30,7 \pm 2,3$
ФК ХСН, $n$ (%): CHF FC, $n$ (%):			
II	15 (60)	10 (40)	6 (24)
III	8 (32)	12 (48)	15 (60)
IV	2 (8)	3 (12)	4 (16)
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	$54,3 \pm 6,9$	$53,1 \pm 6,2$	$49,9 \pm 6,5$
АГ, $n$ (%) АН, $n$ (%)	23 (92)	22 (88)	22 (88)
АД систолическое, мм рт. ст., $M \pm m$ SBP, mm Hg, $M \pm m$	$127,8 \pm 9,3$	$129,5 \pm 6,8$	$125,8 \pm 7,1$
АД диастолическое, мм рт. ст., $M \pm m$ DBP, mm Hg, $M \pm m$	$84,0 \pm 5,9$	$84,4 \pm 5,7$	$83,1 \pm 4,6$
ЧСС, уд/мин HR, beats per min	$75,6 \pm 8,5$	$72,1 \pm 7,9$	$77,8 \pm 7,5$

О к о н ч а н и е т а б л.  
E n d o f t a b l e

Показатель Characteristic	Группа 1, <i>n</i> = 25 Group 1, <i>n</i> = 25	Группа 2, <i>n</i> = 25 Group 2, <i>n</i> = 25	Группа 3, <i>n</i> = 25 Group 3, <i>n</i> = 25
Стенокардия II–III ФК, <i>n</i> (%) Angina pectoris II–III FC, <i>n</i> (%)	10 (40)	14 (56)	17 (68)
Перенесенный ИМ, <i>n</i> (%) Earlier MI, <i>n</i> (%)	4 (16)	6 (24)	10 (40)
АКШ или ЧКА, <i>n</i> (%) ACB or PCI, <i>n</i> (%)	3 (12)	3 (12)	6 (24)
Медикаментозная терапия, <i>n</i> (%): Drug therapy, <i>n</i> (%):			
иАПФ ACE inhibitors	23 (92)	21 (84)	22 (88)
сартаны sartans	2 (8)	4 (16)	3 (12)
β-адреноблокаторы β-adrenoceptor blocking agent	22 (88)	21 (84)	23 (92)
диуретики diuretics	16 (64)	22 (88)	20 (80)
АМКР mineralocorticoid receptor antagonist	7 (28)	8 (32)	10 (40)
нитраты nitrates	10 (40)	14 (56)	17 (68)
антикоагулянты anticoagulants	6 (24)	8 (32)	11 (44)
антиагреганты antiaggregant	14 (56)	16 (64)	17 (68)
бисфосфонаты bisphosphonates	12 (48)	10 (40)	6 (24)

П р и м е ч а н и е. OPG – сывороточная концентрация остеопротегерина; 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 – аортокоронарное шунтирование; ЧКА – чрескожная коронарная ангиопластика; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

N o t e. OPG – osteoprotegerin serum concentration; BMI – body mass index; CHF – chronic heart failure; FC – functional class; LVEF – left ventricular ejection fraction; AH – arterial hypertension; SBP – systolic arterial blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; MI – myocardial infarction; ACB – aortocoronary bypass; PCI – percutaneous coronary intervention; ACE inhibitors – angiotensin-converting enzyme inhibitors.

С целью оценки компенсации углеводного обмена пациенткам с СД 2-го типа определялся гликированный гемоглобин. Липидный спектр крови (общий холестерол, триацилглицеролы (ТГ), холестерол липопротеинов высокой плотности, холестерол липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)) анализировался по стандартным методикам. Содержание сывороточного OPG, ФНО-α и ИЛ-1β исследовалось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Определение минеральной плотности костной ткани (МПК) проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. Для характеристики состояния минеральной плотности костной ткани использовался Т-критерий: остеопороз диагностировали при значении Т-критерия ниже средней величины на

2,5 стандартных отклонения (*SD*) и более, снижение МПК по Т-критерию в пределах  $-1,0$ – $(-2,5)$  *SD* рассматривалось как остеопения. Для объективизации оценки ФК ХСН использовали тест с 6-минутной ходьбой и шкалу оценки клинического состояния [19, 20].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10,0 (StatSoft., Inc., США). Количественные данные представлены в виде  $M \pm m$  (среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего), качественные признаки – в виде *n*, % (число больных с данным признаком, доля от их количества в группе, %). Статистическую значимость различий между независимыми количественными переменными оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney). Сравнение групп по качественному бинарному признаку выполняли

с помощью точного критерия Фишера (Fisher). Силу связи между изучаемыми количественными показателями и ее направленность выражали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Spearman,  $r$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе содержание сывороточного OPG составило ( $4,1 \pm 0,6$ ) пмоль/л, тогда как средний уровень OPG в когорте больных – ( $6,5 \pm 1,2$ ) пмоль/л ( $p = 0,042$ ).

Проведенный нами анализ кумулятивной частоты развития сердечно-сосудистых событий у пациенток с ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа, показал, что частота неблагоприятных событий постепенно нарастала от 1-го тертиля с уровнем OPG в сыворотке крови менее 5,0 пмоль/л до 3-го тертиля с содержанием OPG в сыворотке крови в концентрации более 7,2 пмоль/л ( $p = 0,044$ ) (рис. 1).

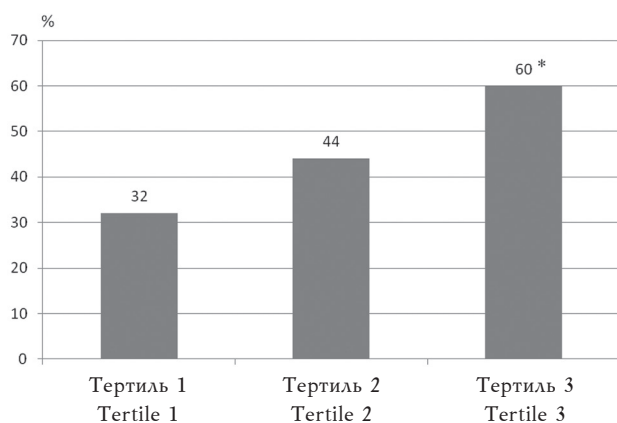


Рис. 1. Кумулятивная частота (%) сердечно-сосудистых событий в группах пациентов, сформированных с учетом тертильных диапазонов концентрации уровня OPG в сыворотке крови: \*  $p = 0,044$  по сравнению с тертилем 1

Fig. 1. Cumulative incidence of adverse cardiovascular events in patients with chronic heart failure associated with type 2 diabetes and osteoporosis (%): \*  $p = 0.044$  compared with tertile 1

Остеопороз также был ассоциирован с развитием сердечно-сосудистых событий. Кумулятивная частота сердечно-сосудистых событий, зарегистрированных в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от уровня в крови OPG (<5,0 пмоль/л и  $\geq 5,0$  пмоль/л), а также МПК (< $-2,5$  SD и  $\geq -2,5$  SD), представлена на рис. 2. Распределение пациенток по подгруппам было следующим: 1) уровень OPG более 5,0 пмоль/л и МПК менее  $-2,5$  SD установлен у 23; 2) уровень

OPG менее 5,0 пмоль/л и МПК более  $-2,5$  SD – у 12; 3) уровень OPG менее 5,0 пмоль/л и МПК менее  $-2,5$  SD – у 13; 4) уровень OPG более 5,0 пмоль/л и МПК более  $-2,5$  SD – у 27.

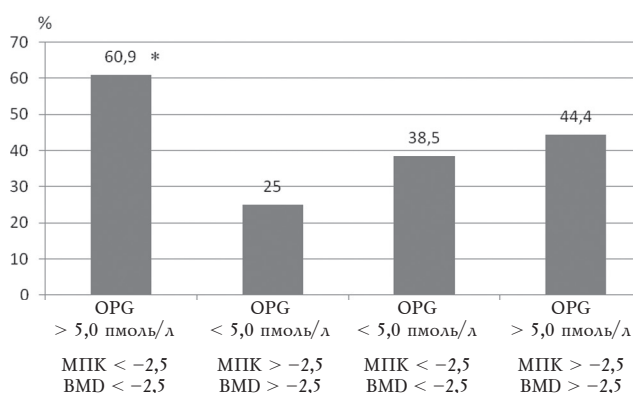


Рис. 2. Кумулятивная частота сердечно-сосудистых событий (%) в группах пациентов, сформированных в зависимости от уровня в крови остеопротегерина и минеральной плотности кости: \*  $p = 0,047$  по сравнению с подгруппой с уровнем OPG менее 5,0 пмоль/л и МПК более  $-2,5$  SD

Fig. 2. Cumulative incidence of cardiovascular events (%), depending on the level in the blood of osteoprotegerin and bone mineral density: \*  $p = 0.047$  compared with the OPG level of less than 5.0 pmol/l and the BMD of more than  $-2.5$  SD

У пациенток с коморбидной патологией, значение OPG которых превышало 5,0 пмоль/л, а МПК (по Т-критерию) было менее  $-2,5$  SD, установлена наибольшая частота (60,9%) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что, по-видимому, связано с дисбалансом системы OPG/RANKL, проявившимся повышенной экспрессией OPG. Аналогичной точки зрения придерживаются и другие исследователи [6, 9, 11, 16].

Выявлена статистически значимая взаимосвязь различной направленности между концентрацией в сыворотке крови OPG, с одной стороны, и уровнем ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,019$ ) и ИЛ-1 $\beta$  ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,01$ ), значением гликированного гемоглобина ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,009$ ), а также тяжестью ХСН ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,013$ ) и МПК ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,013$ ) – с другой. Примечательно, что между тяжестью (ФК) ХСН и значением фракции выброса левого желудочка обнаружена лишь слабая корреляция ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,021$ ).

Концентрация атерогенного ХС ЛПНП у больных 1- и 3-й групп была несколько выше по сравнению с таковой в группе контроля ( $p = 0,05$ ). Установлена прямая корреляционная взаимосвязь значений сывороточной концентрации OPG у обследованных больных с уровнем ХС ЛПНП



( $r = 0,33$ ;  $p = 0,001$ ) и ТГ ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,01$ ). Анализ взаимосвязи ремоделирования костной ткани (Т-индекс МПК) с показателями липидного спектра крови выявил достаточно тесную отрицательную корреляцию с общим холестерином ( $r = -0,49$ ;  $p = 0,001$ ), 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, с одной стороны, и предопределяет высокий риск развития остеопении и остеопороза у пациентов с коморбидной кардиоваскулярной патологией – с другой.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В 1997 г. W.S. Simonet с группой калифорнийских исследователей открыли так называемый костнорегуляторный цитокин – OPG [21], который в последующем был обнаружен в сосудистой стенке, миокарде, легких, почках, плаценте. Поиск связующего звена между нарушениями остеокластогенеза и повышенной резорбции костной ткани привел к открытию молекулярно-биологического механизма функционирования ключевой системы OPG/RANK/RANKL. В настоящее время предполагается, что OPG при сердечно-сосудистой патологии экспрессируется главным образом в сердце, артериях и венах [6, 7, 9, 22, 23].

Недавно OPG идентифицирован как независимый предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в группах повышенного риска [6, 8, 9, 11, 16, 17], повышенные концентрации в крови OPG также наблюдались как в экспериментальных моделях, так и в клинических наблюдениях при сердечной недостаточности [22]. При остром инфаркте миокарда, осложненном сердечной недостаточностью, исходно повышенные концентрации OPG являлись независимым предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных событий и смертности [24]. У пациентов с острым коронарным синдромом исходный уровень OPG ассоциировался с долгосрочной смертностью и развитием ХСН [25]. Циркуляторный OPG также предсказывал госпитализацию по причине декомпенсации ХСН [8, 16]. Заслуживает внимания факт того, что у пациентов с тяжелыми манифестными проявлениями ХСН высокие уровни OPG в сочетании с повышенными уровнями NT-проBNP ассоциировались с наиболее высокой смертностью от всех причин [8].

Особый интерес представляют данные о высоком содержании OPG у женщин с СД 2-го типа, повышенный уровень которого коррелирует с

тяжестью коронарного и периферического атеросклероза [11, 14], тяжестью ХСН [13, 17, 22], частотой развития нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда [24]. В целом результаты исследований, выполненных в последнее время, позволяют предполагать вовлечение гиперостеопротегеринемии в механизмы развития ХСН. Вместе с тем клиническое значение и прогностическая роль гиперостеопротегеринемии при ХСН остаются недостаточно исследованными как в общей популяции, так и в группах пациентов с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений.

Кроме того, лишь в единичных исследованиях изучались потенциальные взаимосвязи между уровнем экспрессии OPG и факторами риска развития ХСН у лиц пожилого возраста [8, 14, 16], итоги которых неоднозначны.

В проведенном нами длительном (12 мес) обсервационном исследовании установлено несколько важнейших фактов. Прежде всего, у женщин с коморбидной патологией, представленной ХСН, СД 2-го типа, остеопорозом или остеопенией, выявлен высокий сывороточный уровень OPG, ассоциированный с очевидной высокой кумулятивной частотой неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Кроме того, вскрыта статистически значимая взаимосвязь гиперостеопротегеринемии с профицитом провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, механизм которой объясняют дисрегуляторными сдвигами системы OPG/RANK/RANKL. При этом ХСН и СД 2-го типа рассматриваются как коморбидное состояние [2], одним из ведущих патогенетических факторов которого, наряду с активацией нейрогормональных систем, является системный воспалительный ответ [6]. Уровень провоспалительных цитокинов был пропорционален степени выраженности атерогенной дислипидемии и нарушениям углеводного обмена, прямо пропорционален тяжести ХСН, а нарушения МПК являлись одним из доказанных патогенетически значимых факторов развития коморбидной патологии у женщин [18].

Таким образом, поскольку существует низкая корреляционная взаимосвязь между симптомами и тяжестью дисфункции сердца при ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа, исследование недостаточно изученного нового биомаркера OPG в комбинации с провоспалительными цитокинами и тестированием МПК представляется целесообразным и информативным для оценки отдаленного прогноза. При этом анализ особенностей течения и патогенетических взаимосвязей ХСН, СД 2-го типа и остеопороза (osteopении) у жен-

щин в постменопаузе представляется актуальным для определения тактики ведения этих больных, составляющих значимое количество пациентов среди амбулаторных больных и госпитализированных в стационары [26, 27].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа, остеопорозом или остеопенией, гиперостеопротегеринемия выявляется чаще, чем у женщин без клинических и инструментальных признаков патологии сердечно-сосудистой системы и остеопоротического процесса. У пациенток с ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа, у которых гиперостеопротегеринемия сочеталась с остеопорозом, идентифицировалась наибольшая частота (60,9%) неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

У больных ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа, установлена достаточно тесная корреляция между степенью выраженности атерогенной дислипидемии и повышенным уровнем OPG в сыворотке крови, что позволяет рассматривать дислипидемию как важный патогенетический фактор гиперостеопротегеринемии, связанный с повышенным риском развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ВКЛАД АВТОРОВ

Тепляков А.Т. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Березикова Е.Н., Шилов С.Н. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Попова А.А. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Гракова Е.В. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Яковлева И.В., Молоков А.В., Копьева К.В., Сваровская А.В., Гармаева О.В., Торим Ю.Ю., Степачев Е.И. – сбор, анализ и интерпретация данных. Калужин В.В. – проверка критически важного содержания.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «ННИИ-ТО им. Я.А. Цивьяна» Минздрава России (протокол № 002/16 от 12.01.2016).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Estel C., Conti C.R. Global Burden of Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Innovations and Applications*. 2016; 1 (4): 369–377. DOI: 10.15212/CVIA.2016.0029.
2. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А., Барбараш О.Н., Гарганеева Н.П., Дошцин В.Л., Драпкина О.М., Дудинская Е.Н., Котовская Ю.В., Лила А.М., Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Миллер О.Н., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Рунихина Н.К., Сайганов С.А., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Уринский А.М., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 16 (6): 5–56. [Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A., Barbarash O.N., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Drapkina O.M., Dudinskaya E.N., Kotovskaya Y.V., Lila A.M., Mamedov M.N., Mardanov B.U., Miller O.N., Petrova M.M., Pozdnyakov Y.M., Runikhina N.K., Sayganov S.A., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Urinsky A.M., Shalnova S.A. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika – Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017; 16 (6): 5–56 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
3. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Мареев В.Ю., Мартыненко А.В., Ситникова М.Ю., Фомин И.В., Шляхто Е.В. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 366. [Ageev F.T., Arutyunov G.P., Belenkov Y.N., Vasyuk Y.A., Mareev V.Y., Martynenko A.V., Sitnikova M.Y., Fomin I.V., Shlyahoto E.V. Chronic heart failure. Moscow: GEOTAR-Media Publ, 2010: 366 (in Russ.)].
4. Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2011; 12 (6): 364–372. [Drapkina O.M., Dubolazova Y.V. Biomarkers for diagnosis of diastolic heart failure. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost' – Journal Heart Failure*. 2011; 12 (6): 364–372 (in Russ.)].
5. Heland T., Aukrust P., Damas J.K., Gullestad L., Yndestad A. The tumor necrosis factor supplementary in heart failure. *Future Cardiol*. 2006; 2: 101–111. DOI: 10.2217/14796678.2.1.101.
6. Nybo M., Rasmussen L.M. The capability of plasma osteoprotogerin as a predictor of cardiovascular disease: a systematic literature review. *Eur. J. Endocrinol*. 2008; 159 (5): 603–608. DOI: 10.1530/EJE-08-0554.
7. Papadopoulou A.E., Klonaris C.N., Theocharis S.E. Role of OPG/RANKL/RANK axis on the vasculature. *His-*

- tol. Histopathol.* 2008; 23: 497–506. DOI:10.14670/HH-23.497.
8. Ueland T., Dahl C.P., Kjekshus J., Hulthe J., Böhm M., Mach F., Goudev A., Lindberg M., Wikstrand J., Aukrust P., Gullestad L. Osteoprotogerin Predicts Progression of Chronic Heart Failure: Results from CORONA. *Circ. Heart Fail.* 2011; 4 (2): 145–152. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.957332.
  9. Kiechl S., Werner P., Knoflach M., Furtner M., Willeit J., Schett G. The osteoprotogerin/RANKL/RANK system: a bone key to vascular disease. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2006; 4 (6): 801–811. DOI: 10.1586/14779072.4.6.801.
  10. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., Böhm M., Cleland J.G., Cornel J.H., Dunselman P., Fonseca C., Goudev A., Grande P., Gullestad L., Hjalmarsen A., Hradec J., Jáncsi A., Kamensky G., Komajda M., Korewicki J., Kuusi T., Mach F., Mareev V., McMurray J.J., Ranjith N., Schaufelberger M., Vanhaecke J., van Veldhuisen D.J., Waagstein F., Wedel H., Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (22): 2248–2261. DOI: 10.1056/NEJMoA0706201.
  11. Ярославцева М.В., Ульянова И.Н., Галстян Г.Р., Ильин А.В., Никанкина Л.В., Ремизов О.В., Дедов И.И. Система остеопротегерина (OPG) – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) у пациентов с сахарным диабетом, медиакальцинозом и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Сахарный диабет.* 2009; 1: 25–28. [Yaroslavtseva M.V., Ulyanova I.N., Galstyan R.G., Ilin A.V., Nikankina L.V., Remizov O.V., Dedov I.I. The system of osteoprotegerin (OPG)/ligand of NF-κB receptor activator (RANKL) in patients with diabetes mellitus, medial calcinosis and obliterating atherosclerosis of lower leg arteries. *Sabarnyj diabet – Diabetes Mellitus.* 2009; 1: 25–28 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/2072-0351-5416.
  12. Lieb W., Gona P., Larson M.G., Massaro J.M., Lipinska I., Keane J.F. Jr., Rong J., Corey D., Hoffmann U., Fox C.S., Vasan R.S., Benjamin E.J., O'Donnell C.J., Kathiresan S. Biomarkers of the osteoprotogerin pathway: clinical correlates, subclinical disease, incident cardiovascular disease and mortality. *Arterioscler. Thromb. Vascular Biol.* 2010; 30 (9): 1849–1854. DOI:10.1161/ATVBAHA.109.199661.
  13. Roysland R., Masson S., Omland T., Milani V., Bjerre M., Flyvbjerg A., Di Tano G., Misuraca G., Maggioni A.P., Tognoni G., Tavazzi L., Latini R. Prognostic value of osteoprotogerin in chronic heart failure: the GISSI-HF trial. *Am. Heart J.* 2010; 160 (2): 286–293. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.04.003.
  14. Venuraju S.M., Yerramasu A., Corder R., Lahiri A. Osteoprotogerin as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular mortality and morbidity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (19): 2049–2061. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.013.
  15. Aramburu-Bodas O., Garcia-Casado B., Salamanca-Bautista P., Guisado-Espartero M.E., Arias-Jimenez J.L., Barco-Sanchez A., Santamaria-Gonzalez J.C., Formiga F., Montero-Perez-Barquero M., Manzano L. Relationship between osteoprotogerin and mortality in decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *J. Cardiovascular Med.* 2015; 16 (6): 438–443. DOI:10.2459/JCM.0000000000000229.
  16. Di Giuseppe R., Biemann R., Wirth J., Menzel J., Isermann B., Stangl G.I., Fritsche A., Boeing H., Schulze M.B., Weikert C. Plasma osteoprotogerin, its correlates and risk of heart failure: a prospective cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* 2017; 32 (2): 113–123. DOI: 10.1007/S10654-016-0172-4.
  17. Вербовой А.Ф., Цанаева И.А., Митрошина Е.В., Шаронова Л.А. Остеопротегерин – новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (4): 91–94. [Verbovoy A.F., Tsanova I.A., Mitroshina E.V., Sharonova L.A. Osteoprotegerin is a new marker of cardiovascular diseases. *Terapevticheskiy arkhiv – Therapeutic Archive.* 2017; 4: 91–94 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201789491-94.
  18. Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Яковлева И.В. Клиническая и патогенетическая взаимосвязь хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 2 типа и остеопороза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 1: 6–13. [Shilov S.N., Teplyakov A.T., Yakovleva I.V. Clinical and pathogenetic relationship between chronic heart failure, type 2 diabetes and osteoporosis. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy – Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (1): 6–13 (in Russ.)]. DOI: 10/17802/2306-1278-2018-7-1-6-13.
  19. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная недостаточность.* 2013; 81 (7): 379–472. [Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. National guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). *Zburnal Serdechnaya Nedostatochnost' – Journal Heart Failure.* 2013; 81 (7): 379–472 (in Russ.)].
  20. Беленков Ю.Н., Мареев М.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа-Медика, 2000: 266 [Belenkov Y.N., Mareev M.Y. Principles of rational treatment of heart failure. Moscow: Media-Medika Publ., 2000: 266 (in Russ.)].
  21. Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R., Kelley M., Chang M.S., Lüthy R., Nguyen H.Q., Wooden S., Bennett L., Boone T., Shimamoto G., DeRose M., Elliott R., Colombero A., Tan H.L., Trail G., Sullivan J., Davy E., Bucay N., Renshaw-Gegg L., Hughes T.M., Hill D., Pattison W., Campbell P., Sander S., Van G., Tarpley J., Derby P., Lee R., Boyle W.J. Osteoprotogerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997; 89 (2): 309–319. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80209-3.



22. Mori G., D'Amelio P., Faccio R., Brunetti G. The interplay between the bone and immune system. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; Article ID 720504. DOI: 10.1155/2013/720504.
23. Ueland T., Yndestad A., Die E., Florholmen G., Halvorsen B., Froland S.S., Simonsen S., Christensen G., Gullestad L., Aukrust P. Dysregulated Osteoprotegerin/RANKligand/RANK axis in clinical and experimental heart failure. *Circulation.* 2005; 111 (19): 2461–2468. DOI: 10.1161/01/CIR.0000165119.62099.
24. Ueland T., Jemtlund R., Godang K., Kjekshus J., Hognestad A., Omland T., Squire I.B., Gullestad L., Bollerslev J., Dickstein K., Aukrust P. Prognostic value of osteoprotegerin in heart failure after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (10): 1970–1976. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.076.
25. Omland T., Ueland T., Jansson A.M., Persson A., Karlsson T., Smith C., Herlitz J., Aukrust P., Hartford M., Caidahl K. Circulating osteoprotegerin levels and long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (6): 627–633. DOI:10.1016/j.jacc.2007.09.058.
26. Тепляков А.Т., Ахмедов Ш.Д., Суслова Т.Е., Андриянова А.В., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Калужин В.В., Насанова О.Н. Влияние резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Бюллетень сибирской медицины.* 2015; 14 (5): 73–82. [Teplyakov A.T., Akhmedov S.D., Suslova T.Y., Andriyanova A.V., Kuznetsova A.V., Protopopova N.V., Kalyuzhin V.V., Nasanova O.N. Influence of resistin on the course of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Bulleten' Sibirskoj mediciny – Bulletin of Siberian Medicine.* 2015; 14 (5): 73–82 (in Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2015-5-73-82.
27. Тепляков А.Т., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Андриянова А.В., Суслова Т.Е., Насанова О.Н., Калужин В.В. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 в стратификации сердечно-сосудистого риска после коронарного стентирования у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: какой порог решающего правила выбрать? *Бюллетень сибирской медицины.* 2015; 14 (2): 47–54. [Teplyakov A.T., Kuznetsova A.V., Protopopova N.V., Andriyanova A.V., Suslova T.E., Nasanova O.N., Kalyuzhin V.V. Lipoprotein-associated phospholipase A2 in cardiovascular risk stratification after coronary angioplasty in patients with type 2 diabetes: which decision rule threshold to choose? *Bulleten' Sibirskoj mediciny – Bulletin of Siberian Medicine.* 2015; 14 (2): 47–54 (in Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2015-2-47-54.

Поступила в редакцию 29.08.2018

Подписана в печать 09.11.2018

**Тепляков Александр Трофимович**, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-0721-0038.

**Березикова Екатерина Николаевна**, д-р мед. наук, доцент, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0002-9630-0213.

**Шилов Сергей Николаевич**, д-р мед. наук, доцент, кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0002-7777-6419.

**Попова Анна Александровна**, д-р мед. наук, зав. кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0003-2645-162X.

**Яковлева Инна Владимировна**, ассистент, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0003-4712-2315.

**Молоков Алексей Валентинович**, ассистент, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0001-8718-2801.

**Гракова Елена Викторовна**, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-4019-3735.

**Копьева Кристина Васильевна**, очный аспирант, отделение патологии миокарда НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия. ORCID iD 0000-0002-2285-6438.

**Сваровская Алла Владимировна**, д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7834-2359.

**Гармаева Оюна Валерьевна**, врач-кардиолог, отделение радиохирургических методов диагностики и лечения, Республиканская городская клиническая больница им. Н.А. Семашко, г. Улан-Удэ. ORCID iD 0000-0002-1257-3055.

**Торим Юлия Юрьевна**, науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-8331-8035.

**Степачев Егор Игоревич**, студент, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0001-8387-195X.

**Калужин Вадим Витальевич**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-9640-2028.

(✉) **Шилов Сергей Николаевич**, e-mail: newsib54@gmail.com.

УДК 616.12-008.46-036.1:616.379-008.64:616.71-007.234]-078.33:577.151

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-141-151>

For citation: Teplyakov A.T., Berezikova E.N., Shilov S.N., Popova A.A., Yakovleva I.V., Molokov A.V., Grakova E.V., Kopeva K.V., Svarovskaya A.V., Garmaeva O.V., Torim Yu.Yu., Stepachev E.I., Kalyuzhin V.V. Osteoprotegerin is a new independent predictor of the progression of cardiovascular pathology: chronic heart failure associated with type 2 diabetes and osteoporosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 141–151.

## Osteoprotegerin is a new independent predictor of the progression of cardiovascular pathology: chronic heart failure associated with type 2 diabetes and osteoporosis

Teplyakov A.T.<sup>1</sup>, Berezikova E.N.<sup>2</sup>, Shilov S.N.<sup>2</sup>, Popova A.A.<sup>2</sup>, Yakovleva I.V.<sup>2</sup>, Molokov A.V.<sup>2</sup>, Grakova E.V.<sup>1</sup>, Kopeva K.V.<sup>1</sup>, Svarovskaya A.V.<sup>1</sup>, Garmaeva O.V.<sup>3</sup>, Torim Yu.Yu.<sup>1</sup>, Stepachev E.I.<sup>2</sup>, Kalyuzhin V.V.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Science (RAS) 111A, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University (NSMU) 52, Krasnyi Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

<sup>3</sup> Republican Clinical Hospital named by Semashko A.N. 12, Pavlova Str., Ulan-Ude, 670047, Russian Federation

<sup>4</sup> Siberian State Medical University (SSMU) 2, Moscow Trakt, 634055, Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To study the link of increased serum concentrations of osteoprotegerin (OPG) in patients with chronic heart failure (CHF) associated with type 2 diabetes mellitus (DM 2), osteoporosis or osteopenia with the development of cardiovascular events (primarily, decompensation of CHF, including those requiring hospitalization, death from cardiovascular disease, acute coronary syndrome or acute ischemic stroke) to determine the possibility of using this biomarker as a predictor of a severe course of cardiovascular disease in these patients.

**Materials and methods.** In a 12-month cohort observational study included 75 patients (mean age  $57.4 \pm 5.4$  years) with CHF associated with DM 2, osteoporosis or osteopenia. Cardiovascular events were analyzed in three groups of patients formed based tertiling ranges of concentration of the OPG level in serum: in the 1st group ( $n = 25$ ) included patients with serum OPG concentration is less than 5.0 pmol/l; in the 2nd group ( $n = 25$ ) OPG level of 5.0–7.2 pmol/l; in the 3rd group ( $n = 25$ ) – with the content of OPG more than 7.2 pmol/L. The serum OPG, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) serum levels were determined by ELISA. Assessment of bone mineral density (BMD) was performed by a densitometric method using dual-energy X-ray absorptiometry.

**Results.** Highly reliable increased expression of OPG in 2 and 3th tertiles was found in patients with CHF associated with type 2 diabetes in comparison with the control group. The frequency of adverse events gradually increased from the 1st tertile to the 3rd tertile OPG. With the median for OPG more than 5.2 pmol/L and BMD less than –2.5 standard deviations, the highest frequency (60.9%) of adverse cardiovascular events was identified. A close correlation of OPG with the values of pro-inflammatory cytokines-TNF- $\alpha$  ( $r = 0.46$ ;  $p = 0.019$ ) and IL-1 $\beta$  ( $r = 0.4$ ;  $p = 0.01$ ), glycated hemoglobin ( $r = 0.55$ ;  $p = 0.009$ ) and the severity of CHF ( $r = 0.49$ ;  $p = 0.013$ ).

**Conclusions.** Osteoprotegerin is an independent risk factor for the development of comorbid cardiovascular pathology: CHF associated with DM 2 and osteoporosis. It seems clinically justified to use OPG to stratify the risk of progression of cardiovascular pathology.

**Key words:** osteoprotegerin, risk factors, heart failure, diabetes, osteoporosis, prognosis.

**CONFLICT OF INTEREST**

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**SOURCE OF FINANCING**

The authors state that there is no funding for the study.

**CONFORMITY WITH  
THE PRINCIPLES OF ETHICS**

The study was approved by the local ethics committee under Cardiology Research Institute, TNRC RAS (Protocol No. 002/16 of 12.01.2016).

Received 29.08.2018

Accepted 09.11.2018

**Teplyakov Alexandr T.**, DM, Professor, Chief Researcher, Cardiology Research Institute, NRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0721-0038.

**Berezikova Ekaterina N.**, DM, Associate Professor, Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9630-0213.

**Shilov Sergey N.**, DM, Associate Professor, Pathological Physiology and clinical Pathophysiology Department, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7777-6419.

**Popova Anna A.**, DM, Head of the Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2645-162X.

**Yakovleva Inna V.**, Assistant, Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4712-2315.

**Molokov Alexey V.**, Assistant, Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8718-2801.

**Grakova Elena V.**, DM, Senior Researcher, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, NRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4019-3735.

**Kopeva Kristina V.**, Postgraduate Student, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, NRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2285-6438.

**Svarovskaya Alla V.**, DM, Senior Researcher, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute of NRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7834-2359.

**Garmaeva Oyuna V.**, Cardiologist, Department of Radiosurgical Methods of Diagnosis and Treatment, Republican Clinical Hospital named by Semashko A.N., Ulan-Ude, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1257-3055.

**Torim Yuliya Yu.**, CM, Researcher, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, NRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8331-8035.

**Stepachev Egor I.**, Student, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8387-195X.

**Kalyuzhin Vadim V.**, DM, Head of the Department of Hospital Therapy, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9640-2028.

(✉) **Shilov Sergey N.**, e-mail: newsib54@gmail.com.