

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS375321>

# Коморбидность хронической сердечной недостаточности и остеопороза: обзор литературы

В.Н. Ларина, Е.С. Щербина, В.В. Дрютова, В.Г. Ларин

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Демографическое старение населения, обусловленное достижениями современной медицины, усилением профилактических мер по предупреждению заболеваний, а также мультиморбидность и наличие сопутствующих состояний в виде старческой астении влекут за собой увеличение числа пациентов, имеющих коморбидность сердечной недостаточности и остеопороза, в результате чего могут развиваться серьёзные последствия в виде потери функциональной и социальной активности, инвалидности, высокой частоты госпитализации и смертности. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и остеопороз ранее рассматривались как заболевания, протекающие независимо друг от друга, однако современные данные подтверждают их вероятную взаимосвязь, хотя этот факт требует дальнейшего уточнения. В статье обсуждены общие факторы риска развития ХСН и остеопороза, а также ведущие патофизиологические механизмы, лежащие в основе этих состояний. Освещены текущие взгляды на причины нарушения костного метаболизма и его особенности у пациентов с ХСН. Представлены данные о вкладе системного и иммунного воспаления, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенез и прогрессирование ХСН и остеопороза. Показана взаимосвязь низкой минеральной плотности костной ткани и гемодинамических нарушений у лиц с сердечной недостаточностью. Всё это рассмотрено в перспективе выделения пациентов с ХСН в группу риска развития остеопороза, а пациентов со сниженной минеральной плотностью кости — в группу высокого сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность; остеопороз; минеральная плотность кости; факторы риска.

## Как цитировать:

Ларина В.Н., Щербина Е.С., Дрютова В.В., Ларин В.Г. Коморбидность хронической сердечной недостаточности и остеопороза: обзор литературы // CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 2. С. 93–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS375321>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS375321>

# Comorbidity of chronic heart failure and osteoporosis: literature review

Vera N. Larina, Ekaterina S. Shcherbina, Valeria V. Dryutova, Vladimir G. Larin

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

The demographic aging of the population causes an increase in the number of patients with both heart failure (HF) and osteoporosis. This is due to the strengthening of disease-preventive measures, multimorbidity, and presence of comorbid conditions such as senile asthenia. As a result, these pathological conditions can cause serious consequences such as loss of functional and social activity, disability, and high rates of hospitalization and mortality. The article considers the common risk factors of HF and osteoporosis and the leading pathophysiological mechanisms underlying these conditions. Modern ideas about the causes of bone metabolism disorders and their features in patients with HF are discussed. Data on the contribution of systemic and immune inflammation, rennin-angiotensin-aldosterone system activation in the pathogenesis, and progression of HF and osteoporosis are presented. The relationship between low bone mineral density and hemodynamic disorders in patients with HF is also shown. All this is considered in the prospect of distinguishing patients with HF as a risk group for osteoporosis and patients with decreased bone mineral density as having a high cardiovascular risk.

**Keywords:** heart failure; osteoporosis; bone mineral density; risk factor.

## To cite this article:

Larina VN, Shcherbina ES, Dryutova VV, Larin VG. Comorbidity of chronic heart failure and osteoporosis: literature review. *Cardiosomatics*. 2023;14(2):93–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS375321>

Received: 03.06.2023

Accepted: 07.06.2023

Published: 10.07.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Актуальность сочетания хронической сердечной недостаточности (ХСН) и остеопороза не вызывает сомнений в условиях наблюдаемого в мире глобального постарения. Низкая масса, снижение прочности и изменение микроархитектоники кости являются неотъемлемыми составляющими остеопороза и ассоциированы с возрастающим риском перелома при минимальной травме [1]. ХСН в последние годы признана мультисистемной патологией, сопровождающейся метаболическими нарушениями, что приводит к снижению минерализации костной ткани, а также к негативному воздействию на скелетную мускулатуру и жировую ткань [2, 3].

**Цель работы** — проанализировать современные представления об общих факторах риска развития ХСН и остеопороза, возможных механизмах нарушения костного обмена при сердечной недостаточности, перспективах выделения пациентов с ХСН в группу риска развития остеопороза, а пациентов со сниженной минеральной плотностью кости (МПК) — в группу высокого сердечно-сосудистого риска (ССР).

## МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Методологический подход включал в себя отбор оригинальных отечественных и зарубежных статей и обзоров литературы, опубликованных в электронной базе PubMed (MEDLINE) и библиотеке eLibrary в период с 2016 по 2023 год, а также использование некоторых основополагающих полнотекстовых статей в открытом доступе за период с 2010 по 2015 год с учётом заголовков и следующих ключевых слов и их комбинаций (на русском и английском языке): «сердечная недостаточность», «остеопороз», «переломы», «снижение минеральной плотности кости», «heart failure», «osteoporosis», «fracture», «low bone density». По результатам поискового запроса было получено 2504 работы, после удаления дубликатов и статей, в которых не освещалась проблема сердечной недостаточности, осталось 350 релевантных статей. При дальнейшем анализе были удалены публикации, в которых отсутствовал полный текст. В окончательный анализ несистематического обзора вошло 54 источника литературы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Клиническое значение сердечной недостаточности и остеопороза

Клиническое значение остеопороза объясняется серьёзными последствиями переломов, частота и выраженность которых мультифакторна и определяется особенностями образа жизни человека, наследственной предрасположенностью, существующими факторами риска падений и переломов, фармакотерапией, влияющей на костную резорбцию, и др. [1, 4].

Согласно имеющимся данным, около 10% населения России (10 млн человек) страдает остеопорозом, и практически каждый пятый гражданин Российской Федерации имеет снижение МПК. Таким образом, 34 млн жителей России имеют высокий риск возникновения низкоэнергетических переломов [1]. Эти данные также соотносятся с данными по остеопорозу в Европейском союзе, где высокий риск остеопоротических переломов имеют более 23 млн человек [5]. По существующим оценкам, за период с 1998 по 2017 г. у 289 603 у лиц в возрасте 60 лет и старше (69% — женщины) впервые произошли переломы бедра, при этом около 20% женщин и 30% мужчин умерли в течение года [6].

Глобальное старение населения, усиление профилактических мер по предупреждению ряда жизнеугрожающих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, а также нездоровый образ жизни способствуют нарастанию числа случаев ХСН [7–9]. Распространённость сердечной недостаточности колеблется от 1 до 3% и имеет тенденцию к увеличению в связи с доступностью усовершенствованных инструментов для диагностики и лечения заболевания. Кроме того, ХСН является наиболее частой причиной госпитализации среди лиц старше 65 лет, что составляет около 1–2% всех случаев госпитализации. В свою очередь, повторные госпитализации связаны с повышенным риском ССЗ и смертности [10].

Бремя ХСН вносит существенные коррективы в систему здравоохранения, требуя улучшения мер по профилактике и лечению заболевания [11]. Этим обстоятельствам способствуют увеличение числа лиц старшего возраста, имеющих сопутствующие состояния, в том числе гериатрические синдромы, ассоциированные с высоким ССР, ухудшением качества и продолжительности жизни [12].

Данные о числе пациентов, имеющих сочетание ХСН и остеопороза, представлены в единичных обсервационных исследованиях с небольшим количеством участников разного возраста. С.В. Тополянская и соавт. говорят о значимом снижении МПК в когорте лиц 75 лет и старше с ХСН II, III и IV функционального класса при сравнении с пациентами аналогичного возраста с ССЗ, но без ХСН. Остеопороз был подтверждён у 22,7% мужчин и 45% женщин, нормальные значения МПК зарегистрированы у 28% мужчин и 19% женщин, что соответствует 5% общего числа пациентов, включённых в исследование. Наиболее значимые изменения МПК были отмечены в области бедренной кости, а не в поясничном отделе позвоночника ( $p=0,01$ ). В группе лиц с ХСН МПК составила 713,0 мг/см<sup>3</sup>, без ХСН — 804,3 мг/см<sup>3</sup> ( $p=0,01$ ). У женщин выявленная разница в значении МПК была более выраженной, чем у мужчин ( $p=0,002$ ) [13].

В исследовании, в которое были включены 210 пациентов с ХСН в возрасте 40 лет и старше, остеопороз позвоночника обнаружили у 35% мужчин и 39% женщин. Авторы отметили более высокую встречаемость этой патологии в группе с ХСН ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой без неё [14].

Согласно результатам метаанализа Х.Р. Liu и соавт., риск любого случайного перелома и перелома бедра при ХСН выше в 1,67 (95% доверительный интервал, ДИ, 1,30–2,16;  $p < 0,001$ ) и 2,20 раза (95% ДИ 1,28–3,77;  $p < 0,001$ ) соответственно, чем среди лиц без ХСН [15].

Оценивая встречаемость остеопороза в зависимости от значения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), авторы из Швейцарии сделали вывод, что при ХСН с ФВ ЛЖ  $>45\%$  остеопороз встречался чаще по сравнению с пациентами с ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$  ( $p=0,008$ ) [16].

Исходя из данных современных исследований, у пациентов с ХСН МПК всего скелета ниже, чем у пациентов без ХСН, причём степень снижения МПК коррелирует с тяжестью клинического состояния. ХСН также ассоциировалась с повышением риска развития любого перелома скелета, требующего госпитализации (в 4 раза чаще по сравнению с пациентами с другими ССЗ) [17, 18]. Риск перелома костей скелета приводит к нейромышечной слабости, нарушению походки, потере устойчивости тела в пространстве в связи с уменьшением мышечной силы и дегенерацией мышечных волокон. В сочетании с замедленной реакцией вышеописанные изменения увеличивают вероятность локоторных падений.

Совокупность потери мышечной массы, слабости и истощения являются компонентами прогрессирующей ХСН, а саркопения и сердечная кахексия — дополнительными составляющими истощения в этой популяции пациентов [19]. Провоспалительная иммунная активация, нейрогормональные нарушения, плохое усвоение пищи, длительная иммобилизация, мальабсорбция и прочее ведут к ката-/анаболическому дисбалансу, что связано с неблагоприятными исходами и низким качеством жизни [20, 21]. Жировая инфильтрация мышц (миостеатоз), увеличивающаяся с возрастом и дополнительно ослабляющая сократительную активность, уменьшение мышечной силы и функциональных способностей также способствуют формированию саркопении [22].

Остеокластогенез и резорбция костной ткани увеличиваются в ответ на провоспалительную активацию на фоне избыточной массы тела и ожирения, поддерживающих субклиническое хроническое воспаление. В этом процессе рассматривается вклад мезенхимальных стволовых клеточных родоначальников, в том числе мышечных клеток, остеобластов, лептина, адипонектина, который зависит от внутренних факторов организма и факторов окружающей среды [23].

Недавно была показана связь ХСН с ускоренным метаболизмом кости и, как следствие, с развитием остеопороза, риском переломов и неблагоприятного прогноза [24].

Результаты популяционного когортного исследования ( $n=45\,509$ , возраст участников — 50 лет и старше), в котором у 41% пациентов был подтверждён диагноз ХСН, свидетельствуют о развитии переломов разной локализации в 2,45 раза чаще, чем при отсутствии ХСН (95% ДИ 2,11–1,85) на протяжении 5-летнего периода наблюдения. Поправка на факторы риска остеопороза, сопутствующую

патологию и медикаментозную терапию ослабила, но не устранила эту ассоциацию (отношение шансов, ОШ=1,33; 95% ДИ 1,11–1,60) [25].

Метаанализ 7 когортных исследований, целью которого был анализ ассоциации ХСН и развития переломов, с участием 49 242 мужчин и женщин, имеющих подтверждённый диагноз ХСН, и 103 281 лиц без ХСН, подтвердил более высокую вероятность развития переломов любой локализации (ОШ=1,66; 95% ДИ 1,14–2,43;  $p=0,008$ ), особенно в области бедра (ОШ=3,45; 95% ДИ 1,86–6,4;  $p < 0,001$ ), у пациентов с ХСН, но не у лиц без ХСН [26].

С.Н. Шилов и соавт. показали, что снижение МПК ассоциировалось с тяжёлым течением ХСН и неблагоприятным прогнозом (ОШ=3,51; 95% ДИ 1,14–10,78;  $p=0,025$ ) [27]. Аналогичные данные были представлены в исследовании с участием 142 пациентов (возраст  $77 \pm 10$  лет), среди которых лица мужского пола составили 60%. Наряду с другими установленными факторами, старческий возраст (ОШ=1,88; 95% ДИ 1,82–1,95;  $p=0,001$ ) и остеопороз (ОШ=1,51; 95% ДИ 1,28–1,91;  $p=0,022$ ) оказались факторами риска неблагоприятного прогноза по данным 2-летнего наблюдения [28].

В связи с тем, что остеопороз нередко обнаруживают у мультиморбидных пациентов пожилого возраста, имеются определённые пробелы в лечении заболевания (разница между числом пациентов, которым показано лечение, и числом лиц, получающих лечение), признанные «кризисом в лечении» этой категории больных [29]. Учитывая, что ХСН и остеопороз имеют общие факторы риска, к которым отнесены сахарный диабет, старший возраст, курение, артериальная гипертензия, малоподвижный образ жизни, дефицит эстрогенов, активация воспалительных медиаторов и прочее (рис. 1), необходимо создание методов скрининга или обучения пациентов сохранению здоровья с точки зрения остеопороза или риска развития низкотравматического перелома.

### Связан ли остеопороз с развитием хронической сердечной недостаточности?

Исходя из данных современных исследований, в которых рассматривали влияние заболеваний друг на друга, взаимодействие остеопороза и сердечной недостаточности кажется всё более очевидным. Несмотря на это, связь между этими заболеваниями нуждается в дальнейшем изучении.

Согласно итогам анализа базы данных медицинского страхования Тайваня с использованием модели пропорциональных рисков, кумулятивная вероятность развития ХСН в течение  $7,1 \pm 3,5$  лет у лиц с остеопорозом была на 2,24% выше, чем в сравниваемой когорте лиц без остеопороза ( $p < 0,001$ ). Общее число случаев развития сердечной недостаточности составило 10,3 по сравнению с 7,62 на 1000 человеко-лет (ОШ=1,13; 95% ДИ 1,06–1,21) [19].

В 2020 году китайскими исследователями был представлен систематический обзор и метаанализ (с использованием инструмента PRISMA — Preferred Reporting

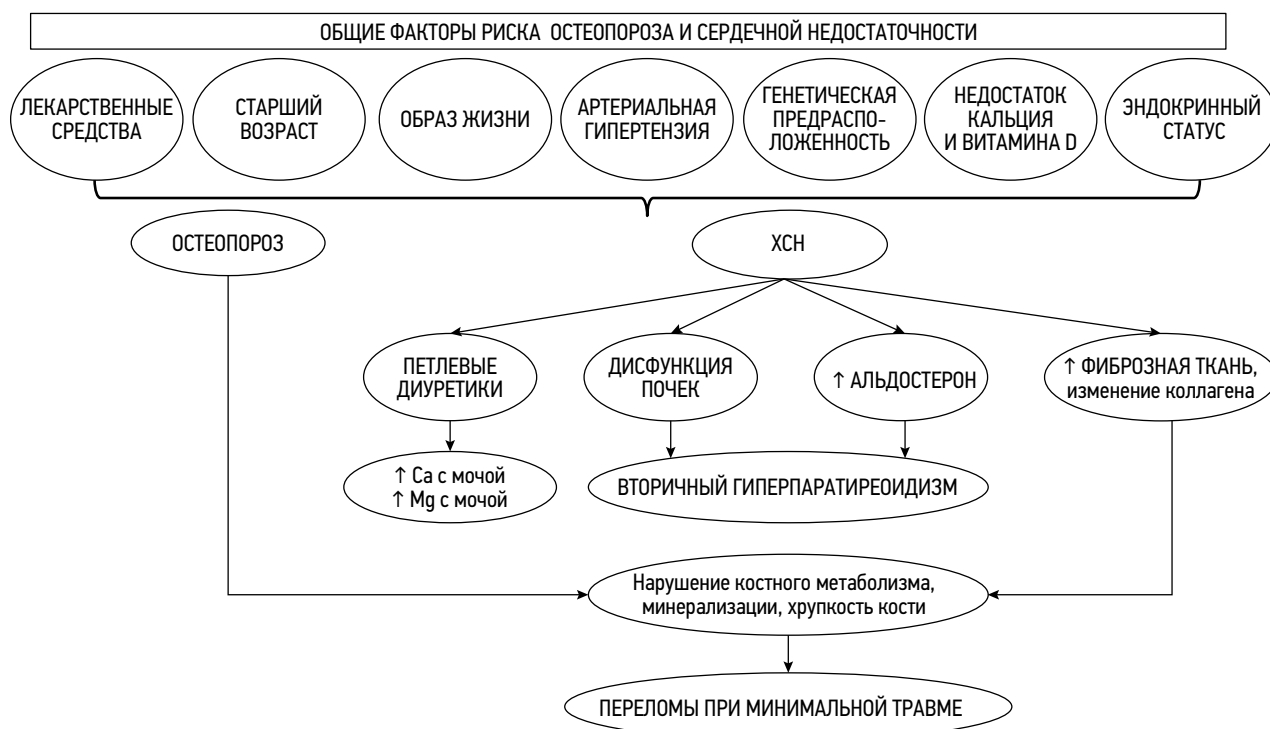


Рис. 1. Общие факторы риска развития хронической сердечной недостаточности и остеопороза.

Fig. 1. Common risk factors for heart failure and osteoporosis.

Items for Systematic reviews and Meta-analysis) 3 когортных исследований с участием 70 697 пациентов в возрасте  $62,9 \pm 13,3$  лет с остеопорозом и остеопенией по данным значения МПК. Авторами показано увеличение вероятности развития ХСН у лиц с остеопорозом на 17% в отличие от лиц без него. В результате проведенного post-hoc-анализа было установлено, что риск развития ХСН у мужчин с остеопорозом на 30% выше (ОШ=1,30; 95% ДИ 1,05–1,62;  $p=0,02$ ), чем у мужчин без остеопороза. При этом среди пациентов женского пола такой связи не наблюдалось (ОШ=1,14; 95% ДИ 0,94–1,37;  $p=0,19$ ). В заключении авторы обращают внимание на необходимость осторожной интерпретации полученных результатов у мультиморбидных лиц старшего возраста [30].

Существующие данные о более высоком риске развития ССЗ у лиц с остеопорозом в отличие от лиц без него позволяют рассматривать в качестве дополнительного фактора ССР нарушение минерального обмена, а возможная связь между ССЗ и остеопорозом стимулирует к поиску и анализу не только доказательств возможной ассоциации, но и выявлению общих патофизиологических процессов.

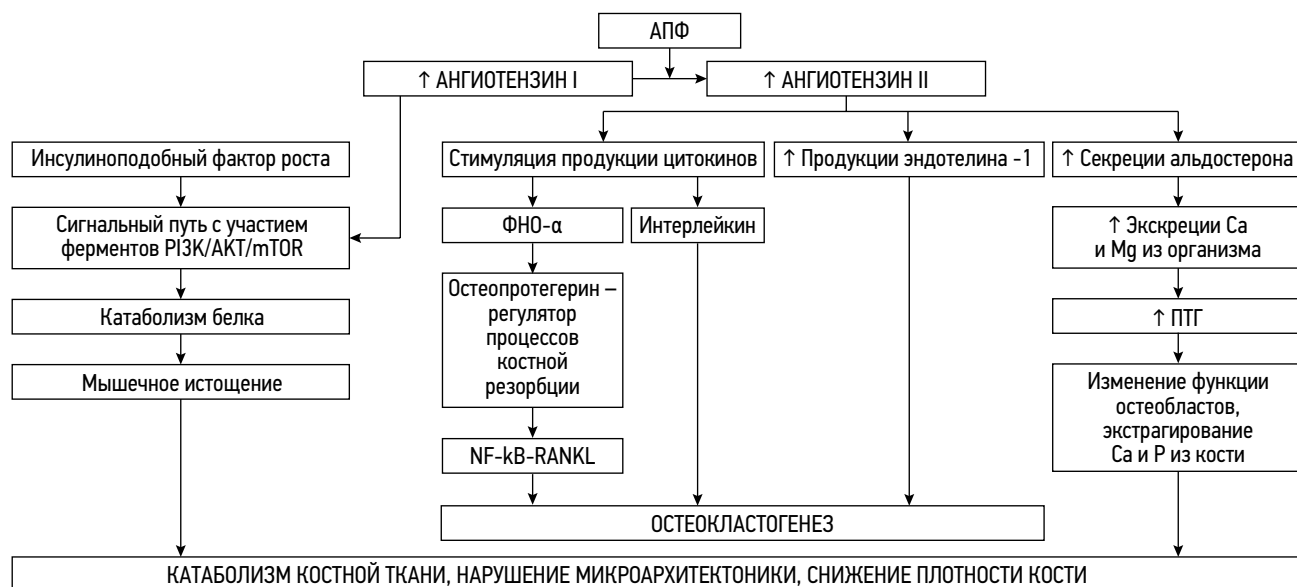
### Патофизиологические механизмы, лежащие в основе изменения костного обмена при хронической сердечной недостаточности

Механизмы, общие для ХСН и остеопороза, до конца не изучены, однако имеются данные, свидетельствующие о вкладе некоторых изменений при ХСН в нарушение костного метаболизма.

Основу в формировании остеопороза составляет низкая костная масса, являющаяся результатом чрезмерной резорбции кости или уменьшения её образования, что связано с изменением прочности костей и повышенным риском переломов. Метаболизм костной ткани обуславливается особенностями анатомии кости, цикла жизни её клеток, архитектоникой трабекул, микроповреждениями и рядом иных факторов. Генерализованная гипоксия, неизбежно развивающаяся в условиях ишемического повреждения на фоне ХСН, запускает процесс остеокластогенеза — одного из механизмов, способствующих развитию остеопороза у лиц с ХСН [31].

Связь между остеопорозом и ХСН объясняется также нейрогуморальной активностью ряда систем, повышением концентрации паратиреоидного гормона, окислительным/нитрозивным стрессом, высвобождением триггерных факторов в результате резорбции костной ткани и др. (рис. 2) [19].

Одним из наиболее сильных вазоконстрикторов и факторов роста является ангиотензин II. Его синтез происходит в почках, сердце и сосудистом эндотелии. Ангиотензин II участвует в продукции цитокинов и вазоактивных веществ, в частности вазопрессина и эндотелина-1, а также в пролиферации остеокластов. Гормон вазопрессин, воздействуя через рецепторы  $V_1$ ,  $V_2$ , активизирует передачу гормонального сигнала через фосфолипазно-кальциевый механизм.  $V_1A$  ( $V_{1R}$ )-рецепторы располагаются в гладких мышцах сосудов, центральной нервной системе и печени.  $V_{1B}$  ( $V_3$ )-рецепторы локализируются в аденогипофизе и головном мозге, где вазопрессин выступает в качестве



**Рис. 2.** Вклад ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в нарушение минерализации костной ткани при хронической сердечной недостаточности.

*Примечание.* АФ — ангиотензинпревращающий фермент, ФНО — фактор некроза опухоли, ПТГ — паратиреоидный гормон.

**Fig. 2.** The contribution of the renin-angiotensin-aldosterone system to impaired bone mineralization in heart failure.

*Note.* АФ — angiotensin-converting enzyme, ФНО — tumor necrosis factor, ПТГ — parathyroid hormone.

нейромедиатора.  $V_2$ -рецепторы стимулируют работу аденيلاتциклазного механизма передачи гормонального сигнала и находятся в почках. В связи с этим вазопрессин обладает не только антидиуретическим и сосудосуживающим действием, но и оказывает непосредственное влияние на метаболизм кости посредством воздействия на  $V_1A$  и  $V_2$ -рецепторы, локализованные в этих клетках [32]. При повышенной выработке вазопрессина наблюдается избыточное выведение натрия из остеоцитов. В свою очередь, гипонатриемия при ХСН усугубляется неадекватным приёмом диуретиков, что ускоряет костную резорбцию. Существует несколько теорий остеокластогенеза при гипонатриемии. *Первая* рассматривает вклад гипонатриемии в стимуляцию клеток-предшественников остеокластов, *вторая* — повышение концентрации кальция внутри клеток на фоне гипоосмолярности, что запускает апоптоз остеокластов, *третья* — активацию окислительного стресса, способствующего пролиферации остеокластов [33].

Систематический обзор и метаанализ данных, полученных из поисковых систем MEDLINE, Cochrane Central и EMBASE за период 1960–2017 гг., показал, что гипонатриемия увеличивает риск переломов костей во всех областях скелета в 2,34 раза (ОШ=2,34; 95% ДИ 1,86–2,96), остеопороза — в 2,67 раза (ОШ=2,67; 95% ДИ 2,07–3,43), смертности — на 31% (ОШ=1,31; 95% ДИ 1,16–1,47). Проведённый анализ подтвердил наличие статистически значимой ассоциации гипонатриемии с переломами костей скелета и остеопорозом наряду с более высокой летальностью [34].

Высокая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при ХСН способствует увеличению содержания эндотелина-1 в остеокластах. Ранее установленная

прямая корреляционная связь этого маркера с интерлейкинами (ИЛ) 18 и 6 и обратная — с плотностью костной ткани свидетельствует о роли эндотелина-1 в процессе остеокластогенеза [35]. Повышение интенсивности синтеза ангиотензина II сопряжено с выработкой альдостерона, усиливающего высвобождение из фибробластов коллагена, способствующего развитию системного неинфекционного воспаления, гипокальциемии и гиперпаратиреозу, особенно на фоне существующего дефицита витамина D и сниженной функции почек [36, 37].

Дефицит витамина D имеется у 64,7–82,4% пациентов в возрасте старше 60 лет с ХСН независимо от времени года. Установлена статистически значимая обратная корреляция дефицита витамина D с концентрацией ИЛ-1 $\beta$  ( $r=-0,78$ ), фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  ( $r=-0,53$ ), ИЛ-6 ( $r=-0,42$ ), ИЛ-8 ( $r=-0,41$ ), ИЛ-17A ( $r=-0,31$ ), липопротеинами низкой плотности ( $r=-0,51$ ), а также с содержанием аполипопротеина В ( $r=-0,57$ ), общего холестерина ( $r=-0,48$ ) и триглицеридов ( $r=-0,32$ ) [38]. Согласно другим данным, дефицит витамина D имелся у 82,4% пациентов (средний возраст 73 года) с ХСН и коррелировал с уровнем мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP ( $r=-0,44$ ;  $p=0,037$ ), конечно-диастолическим размером ( $r=-0,28$ ;  $p=0,045$ ) и ФВ ЛЖ ( $r=0,29$ ;  $p=0,040$ ) [39]. Эти данные могут косвенно свидетельствовать о вкладе дефицита витамина D в развитие воспаления, процесс ремоделирования, фиброза и атеросклероза у пациентов с ХСН.

Взаимосвязь между ХСН и остеопорозом, возможно, осуществляется через вялотекущее генерализованное иммунное воспаление с участием семейства цитокинов. Концентрация ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  у пациентов с ХСН повышена, что благоприятствует активации макрофагов, нарушению

функции эндотелия и микрососудистой дисфункции, фиброгенезу и снижению сократимости кардиомиоцитов. Гиперпродукция ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 увеличивает активность остеокластов (особенно посредством активации RANKL), подавляя рекрутирование предшественников остеобластов и экспрессию генов белков костного матрикса и, вероятно, способствует утрате чувствительности к кальцитриолу [40].

При ХСН нарушается синтез гликопротеина семейства рецепторов ФНО- $\alpha$  остеопротегерина. Последний рассматривают в качестве одного из регуляторов резорбции костной ткани, осуществляющих функцию «захватчика» для активатора рецепторов ядерного фактора карра В лиганда (NF- $\kappa$ B-RANKL). Нейтрализовав связывание RANKL с RANK, остеопротегерин замедляет образование клеток, разрушающих кость. Продолжительное высвобождение остеопротегерина из эндотелия было продемонстрировано в ответ на активацию воспалительных цитокинов, что позволяет предположить, что система остеопротегерин/RANKL/RANK играет модулирующую роль в повреждении и воспалении сосудов [17, 41–43]. Подтверждением этой гипотезы являются результаты многих исследований, в частности установленная корреляционная связь высокой концентрации остеопротегерина с выраженностью неблагоприятного течения сердечной недостаточности ( $r=0,49$ ;  $p=0,013$ ), а также со значением МПК ( $r=-0,29$ ;  $p=0,013$ ), что позволяет рассматривать остеопротегерин в качестве маркера риска прогрессирования ХСН [44]. Увеличение содержания остеопротегерина наряду с другими белками (фактор дифференцировки роста-15; Т-клеточный иммуноглобулин и муциновый домен-1; рецептор 2 лиганда, индуцирующего апоптоз, связанный с ФНО- $\alpha$ ; спондин-1; матриксная металлопротеиназа-12; фоллистатин и др.) ассоциировано с развитием как новых случаев ХСН, так и с более тяжёлым её течением [45].

Нарушение синтеза инсулиноподобного фактора роста-1 остеобластами при ХСН совместно со стимуляцией рецептора ангиотензина I подавляет активность фермента Akt (протеинкиназа B), что приводит к снижению интенсивности синтеза белка, опосредованного комплексом mTOR-1 (mammalian target of rapamycin) — одного из ключевых позитивных регуляторов трансляции белков, управляющего ростом клеток и их жизненным циклом, процессами ката- и анаболизма, в том числе и ответственными за обмен в ткани мышц. При субклиническом воспалении и гипоксии активность mTOR-1 реализуется через процессы катаболизма, приводя к прогрессирующей генерализованной потере мышечной массы и силы, снижению функционирования скелетной мускулатуры и повышению ССР [46]. Таким образом, дисрегуляция механизмов сигнального пути приводит к дегидратации белка и, в конечном итоге, к мышечному истощению, ассоциированному с нарушением костной минерализации.

При обсуждении возможных механизмов нарушения костного обмена следует отметить фактор роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) — 32 kDa-пептид

и продукт одноименного гена *FGF*, который синтезируется остеобластами и остеокластами в условиях гиперфосфатемии и в ответ на действие кальцитриола. Основная роль FGF23 сводится к увеличению почечной экскреции фосфатов за счёт блокирования канальцевой реабсорбции и подавления синтеза 1,25-дигидроксивитамина D. Уровень сывороточного FGF23 возрастает при снижении выделительной функции почек, и его высокая сывороточная концентрация напрямую связана с риском наступления летального исхода, особенно у лиц с хронической болезнью почек. Высокие уровни FGF23 и паратиреоидного гормона в большей степени ассоциированы с повреждением миокарда ЛЖ, чем с поражением сосудистого русла, и с летальностью пациентов с ХСН [47, 48]. Антивозрастной белок Klotho (130 kDa-трансмембранный протеин) является мощным кофактором FGF23, реализующим свой эффект через собственно FGF-рецепторы и корецепторы Klotho, что необходимо для реализации биологического действия FGF23 [49].

Во время кальцификации происходит фенотипическая трансформация гладкомышечных клеток сосудов с последующей потерей сократительной способности, увеличением их остеогенности и синтезом матриксных везикул, локализующихся на внутренней эластической пластинке. Трансформация гладкомышечных клеток сосудистой стенки в остеобластоподобные клетки стимулируется несколькими факторами, включая костный морфогенетический белок, RANKL, окислительный стресс, воспаление, дефицит эстрогенов. В свою очередь, остеобластные клетки продуцируют щелочную фосфатазу, остеокальцин и другие факторы минерализации [50–52]. Существуют данные, подтверждающие общие патофизиологические процессы, лежащие в основе кальцификации сосудов и деминерализации костей, а также тесную связь низкой МПК с показателями жёсткости сосудов и диастолической/систолической дисфункцией ЛЖ [53, 54]. Механизмы, лежащие в основе связи изменений в костной ткани и процесса кальцификации сосудистой стенки, уточняются, в связи с чем эту ассоциацию предложено рассматривать как «Бермудский треугольник» атеросклероза, остеопороза и воспаления [45].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХСН и остеопороз являются распространёнными патологическими состояниями, имеющими общие факторы риска и серьёзные последствия в виде потери функциональной и социальной активности, инвалидности, высокой частоты госпитализаций и летальности. ХСН и остеопороз ранее рассматривались как заболевания, развивающиеся независимо друг от друга, однако современные данные подтверждают наличие взаимосвязи между ними. В основе патофизиологических процессов прогрессирования этих заболеваний важное значение принадлежит активации иммунного ответа, нарушению регуляции костного

обмена, системному и местному воспалению. Результаты многочисленных исследований подтверждают ведущую роль адипокиновой и эндотелиновой дисрегуляции, высокой активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гиперальдостеронизма и вторичного гиперпаратиреоидизма в нарушении регуляции метаболизма костной ткани. Вероятно, популяцию пациентов с ХСН возможно выделить в группу риска развития нарушения костно-минерального метаболизма, а изменение последнего рассматривать как возможный фактор ССР. Вопрос о том, существует ли причинно-следственная связь между ХСН и снижением массы и плотности кости, или только общие факторы риска и их последствия связывают ХСН и остеопороз, в настоящее время остаётся открытым.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Не указан.

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

**Вклад авторов.** В.Н. Ларина — создание идеи рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, подготовка рукописи, окончательное редактирование текста

рукописи, ответственный за все аспекты работы, Е.С. Щербина — поиск литературных источников, подготовка рукописи, редактирование текста рукописи, ответственный за все аспекты работы, В.В. Дрютова — поиск литературных источников, редактирование текста, ответственный за все аспекты работы, В.Г. Ларин — редактирование текста рукописи, ответственный за все аспекты работы. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, редактирование и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** Not specified.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** V.N. Larina — creation of the idea of the manuscript, verification of critical intellectual content, final editing of the text of the manuscript, responsible for all aspects of the work, E.S. Shcherbina — search of literary sources, editing of the text of the manuscript, responsible for all aspects of the work, V.V. Dryutova — search for literary sources, text editing, responsible for all aspects of the work, V.G. Larin — editing the text of the manuscript. All authors contributed substantially to the conception, editing, and preparation of the article, and read and approved the final version before publication, responsible for all aspects of the work.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 2021. Т. 24, № 2. С. 4–47. doi: 10.14341/osteo1293
2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 11. С. 4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
3. Bozkurt B., Coats A.J., Tsutsui H., et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure // Eur J Heart Fail. 2021. Vol. 23, N 3. P. 352–380. doi: 10.1002/ejhf.2115
4. Nagai M., Förster C.Y., Dote K., Shimokawa H. Sex hormones in heart failure revisited // Eur J Heart Fail. 2019. Vol. 21, N 3. P. 308–310. doi: 10.1002/ejhf.1408
5. Kanis J.A., Norton N., Harvey N.C., et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe // Arch Osteoporos. 2021. Vol. 16, N 1. P. 82. doi: 10.1007/s11657-020-00871-9
6. Meyer A.C., Ek S., Drefahl S., Ahlbom A., Hedström M., Modig K. Trends in Hip Fracture Incidence, Recurrence, and Survival by Education and Comorbidity: A Swedish Register-based Study. Epidemiology. 2021. Vol. 32, №3. P. 425–433. doi: 10.1097/EDE.0000000000001321
7. Фазуллини О.Н., Корбут А.И., Дашкин М.В., и др. Факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2020. Т. 23, № 5. С. 424–433. doi: 10.14341/DM12383
8. Лопатин Ю.М., Недогода С.В., Архипов М.В., и др. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациен- тов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть I // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 4. С. 4368. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4368
9. Roger V.L. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective // Circ Res. 2021. Vol. 128, N 10. P. 1421–1434. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172
10. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology // Cardiovasc Res. 2023. Vol. 118, N 17. P. 3272–3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013
11. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН // Кардиология. 2021. Т. 61, № 4. С. 4–14. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
12. Veronese N., Cereda E., Stubbs B., et al. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis // Ageing Res Rev. 2017. N 35. P. 63–73. doi: 10.1016/j.arr.2017.01.003
13. Тополянская С.В., Осиповская И.А., Лифанова Л.С., и др. Минеральная плотность и метаболизм костной ткани у больных хронической сердечной недостаточностью старческого возраста // Архив внутренней медицины. 2017. Т. 7, № 3. С. 205–211. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-205-211
14. Чижов П.А., Иванова Ю.И., Медведева Т.В., и др. Остеопороз позвоночника и хроническая сердечная недостаточность // Международный научно-исследовательский журнал. 2016. Т. 10, № 52. С. 106–109. doi: 10.18454/IRJ.2016.52.059



15. Liu X.P., Jian X.Y., Liang D.L., et al. The association between heart failure and risk of fractures: Pool analysis comprising 260,410 participants // *Front Cardiovasc Med*. 2022. N 9. P. 977082. doi: 10.3389/fcvm.2022.977082
16. Steinmann E., Brunner-La Rocca H.P., Maeder M.T., et al. Is the clinical presentation of chronic heart failure different in elderly versus younger patients and those with preserved versus reduced ejection fraction? // *Eur J Intern Med*. 2018. N 57. P. 61–69. doi: 10.1016/j.ejim.2018.06.005
17. Скрипникова И.А., Яралиева Э.К., Драпкина О.М. Хроническая сердечная недостаточность и остеопороз: общие патогенетические звенья // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022. Т. 21, № 6. С. 3233. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3233
18. Carbone L., Buzkova P., Fink H.A., et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study // *Eur Heart J*. 2010. Vol. 31, N 1. P. 77–84. doi: 10.1093/eurheartj/ehp483
19. Chiu C.Z., Yeh J.H., Shyu K.G., et al. Can osteoporosis increase the incidence of heart failure in adults? // *Curr Med Res Opin*. 2017. Vol.33, N 6. P. 1119–1125. doi: 10.1080/03007995.2017.1308343
20. Loncar G., Cvetinovic N., Lainscak M., et al. Bone in heart failure // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020. Vol. 11, N 2. P. 381–393. doi: 10.1002/jcsm.12516
21. Ларина В.Н., Барт Б.Я., Распопова Т.Н. Клиническое значение остеопороза при хронической сердечной недостаточности // *Российский кардиологический журнал*. 2013. № 2. С. 98–104. doi: 10.15829/1560-4071-2013-2-98-104
22. Тополянская С.В. Саркопения, ожирение, остеопороз и старость // *Сеченовский вестник*. 2020. Т. 11, № 4. С. 23–35. doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.4.23-35
23. Кривошапова К.Е., Масенко В.Л., Баздырев Е.Д., и др. Остеосаркопеническое ожирение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Спорные и нерешенные вопросы // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021. Т. 20, № 6. С. 2787. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2787
24. Martens P., Ter Maaten J.M., Vanhaen D., et al. Heart failure is associated with accelerated age related metabolic bone disease // *Acta Cardiol*. 2021. Vol. 76, N 7. P. 718–726. doi: 10.1080/00015385.2020.1771885
25. Majumdar S.R., Ezekowitz J.A., Lix L.M., et al. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population-based cohort study of 45,509 subjects // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. Vol. 97, N 4. P. 1179–1186. doi: 10.1210/jc.2011-3055
26. Ge G., Li J., Wang Q. Heart failure and fracture risk: a meta-analysis // *Osteoporos Int*. 2019. Vol. 30, N 10. P. 1903–1909. doi: 10.1007/s00198-019-05042-2
27. 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. Т. 7, № 1. С. 6–13. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13
28. Сеничкина А.А., Савина Н.М., Иосава И.К., и др. Исходы пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности и предикторы неблагоприятного прогноза по данным двухлетнего наблюдения // *КМКВ*. 2019. № 4. С. 23–30. doi: 10.26269/7gv6-5m89
29. LeBoff M.S., Greenspan S.L., Insogna K.L., et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis // *Osteoporos Int*. 2022. Vol. 33, N 10. P. 2049–2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y
30. Gu Z., Yuanyuan Y., Lingyu Z., Cong C. Assessment of the risk of incident heart failure in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of eligible cohort studies // *Pol Arch Intern Med*. 2020. Vol. 130, N 11. P. 934–941. doi: 10.20452/pamw.15598
31. Abe H., Semba H., Takeda N. The Roles of Hypoxia Signaling in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases // *J Atheroscler Thromb*. 2017. Vol. 24, N 9. P. 884–894. doi: 10.5551/jat.RV17009
32. Gaudio A., Xourafa A., Rapisarda R., et al. Peripheral artery disease and osteoporosis: Not only age related (Review) // *Mol Med Rep*. 2018. Vol. 18, N 6. P. 4787–4792. doi: 10.3892/mmr.2018.9512
33. Usala R.L., Fernandez S.J., Mete M., et al. Hyponatremia Is Associated with Increased Osteoporosis and Bone Fractures in a Large US Health System Population // *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. Vol. 100, N 8. P. 3021–3031. doi: 10.1210/jc.2015-126
34. Murthy K., Ondrey G.J., Malkani N., et al. The effects of hyponatremia on bone density and fractures: a systematic review and meta-analysis // *Endocr Pract*. 2019. Vol. 25, N 4. P. 366–378. doi: 10.4158/EP-2018-0499
35. Sun L., Su J., Wang M. Changes of serum IGF-1 and ET-1 levels in patients with osteoporosis and its clinical significance // *Pak J Med Sci*. 2019. Vol. 35, N 3. P. 691–695. doi: 10.12669/pjms.35.3.84
36. Косматова О.В., Мягкова М.А., Скрипникова И.А. Влияние витамина D и кальция на сердечно-сосудистую систему: вопросы безопасности // *Профилактическая медицина*. 2020. Т. 23, № 3. С. 140–148. doi: 10.17116/profmed202023031140
37. Bandeira F., Oliveira L.B., Caldeira R.B., Toscano L.S. Skeletal consequences of heart failure // *Womens Health (Lond)*. 2022. N 18. P. 17455057221135501. doi: 10.1177/17455057221135501
38. Roffe-Vazquez D.N., Huerta-Delgado A.S., Castillo E.C., et al. Correlation of Vitamin D with Inflammatory Cytokines, Atherosclerotic Parameters, and Lifestyle Factors in the Setting of Heart Failure: A 12-Month Follow-Up Study // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 22. P. 5811. doi: 10.3390/ijms20225811
39. Ларина В.Н., Распопова Т.Н. Минеральная плотность костной ткани и костный обмен при хронической сердечной недостаточности // *Кардиология*. 2016. Т. 56, № 7. С. 39–46. doi: 10.18565/cardio.2016.7.39-46
40. Hanna A., Frangianni N.G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure // *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020. Vol. 34, N 6. P. 849–863. doi: 10.1007/s10557-020-07071-0
41. Larsen A.I. Aortic calcification; from innocent bystander to independent predictor; the delicate balance in biology; da aaaCapo: Editorial accompanying 'Abdominal aortic calcification — from ancient friend to modern foe' // *Eur J Prev Cardiol*. 2021. Vol. 28, N 17. P. e20–e24. doi: 10.1177/2047487320937130
42. Dutka M., Bobiński R., Wojakowski W., et al. Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signaling axis in heart failure and other cardiovascular diseases // *Heart Fail Rev*. 2022. Vol. 27, N 4. P. 1395–1411. doi: 10.1007/s10741-021-10153-2
43. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Митрошина Е.В., Шаронова Л.А. Остеопротегерин — новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89, № 4. С. 91–94. doi: 10.17116/terarkh201789491-94
44. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., и др. Остеопротегерин — новый независимый предиктор прогрессирования хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и остеопорозом // *Бюллетень сибирской медицины*. 2018. Т. 17, № 4. С. 141–151. doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-141-151

45. Stenemo M., Nowak C., Byberg L., et al. Circulating proteins as predictors of incident heart failure in the elderly // *Eur J Heart Fail.* 2018. Vol. 20, N 1. P. 55–62. doi: 10.1002/ehf.980
46. Гасанов М.З., Батюшин М.М. mTOR и показатели саркопении у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение гемодиализом // *Нефрология.* 2019. Т. 23, № 3. С. 65–69. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-3-65-6
47. Martínez-Milla J., Aceña Á., Pello A., et al. NT-proBNP Levels Influence the Prognostic Value of Mineral Metabolism Biomarkers in Coronary Artery Disease // *J Clin Med.* 2022. Vol. 11, N 14. P. 4153. doi: 10.3390/jcm11144153
48. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Кисляков В.А., и др. Фактор роста фибробластов-23 (FGF23) — новый биологический маркер при сердечной недостаточности // *КМКВ.* 2022. № 1. С. 59–65. doi: 10.26269/pygh-k050
49. Алиева А.М., Резник Е.В., Теплова Н.В., и др. Белок Klotho и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания: продолжая нить жизни // *Российский медицинский журнал.* 2022. Т. 28, № 5. С. 365–380. doi: 10.17816/medjrf110823
50. Woodward H.J., Zhu D., Hadoke P.W.F., MacRae V.E. Regulatory Role of Sex Hormones in Cardiovascular Calcification // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, N 9. P. 4620. doi: 10.3390/ijms22094620
51. Скрипникова И.А., Абирова Э.С., Алиханова Н.А., Косматова О.В. Сосудистая жесткость, кальцификация и остеопороз. Общие патогенетические звенья // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018. Т. 17, № 4. С. 95–102. doi: 10.15829/1728-8800-2018-4-95-102
52. Скрипникова И.А., Колчина М.А., Мешков А.Н., и др. Артериальная кальцификация, атеросклероз и остеопороз: только клинические ассоциации или генетическая платформа? // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021. Т. 20, № 7. С. 30–34. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3034
53. Скрипникова И.А., Алиханова Н.А., Яралиева Э.К., и др. Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа в зависимости от состояния сосудистой стенки и костной массы у женщин в постменопаузе // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020. Т. 19, № 3. С. 2542. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2542
54. Topolyanskaya S.V., Osipovskaya I.A., Lifanova L.S., et al. Bone Mineral Density and Metabolism in Very Elderly Patients with Congestive Heart Failure // *SN Compr Clin Med.* 2019. N 1. P. 451–457. doi: 10.1007/s42399-019-00065-6

## REFERENCES

1. Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2021;24(2):4–47. (In Russ). doi: 10.14341/osteo1293
2. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
3. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352–380. doi: 10.1002/ehf.2115
4. Nagai M, Förster CY, Dote K, Shimokawa H. Sex hormones in heart failure revisited. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(3):308–310. doi: 10.1002/ehf.1408
5. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1):82. doi: 10.1007/s11657-020-00871-9
6. Meyer AC, Ek S, Drefahl S, Ahlbom A, Hedström M, Modig K. Trends in Hip Fracture Incidence, Recurrence, and Survival by Education and Comorbidity: A Swedish Register-based Study. *Epidemiology.* 2021;32(3):425–433. doi: 10.1097/EDE.0000000000001321
7. Fazullina ON, Korbut AI, Dashkin MV, et al. Risk factors for decreased bone mineral density in men with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus.* 2020;23(5):424–433. (In Russ). doi: 10.14341/DM12383
8. Lopatin YuM, Nedogoda SV, Arkhipov MV, et al. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part I. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4368. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4368
9. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res.* 2021;128(10):1421–1434. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172
10. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272–3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013
11. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologija.* 2021;61(4):4–14. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
12. Veronese N, Cereda E, Stubbs B, et al. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis. *Ageing Res Rev.* 2017;35:63–73. doi: 10.1016/j.arr.2017.01.003
13. Topolyanskaya SV, Osipovskaya IA, Lifanova LS, et al. Mineral density and metabolism of bone tissue in patients with chronic heart failure insufficiency of senior age. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2017;7(3):205–211. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-205-211
14. Chizhov PA, Ivanova Yul, Medvedeva TV, et al. Osteoporosis of the spine and chronic heart failure. *International Research Journal.* 2016;10(52):106–109. (In Russ). doi: 10.18454/IRJ.2016.52.059
15. Liu XP, Jian XY, Liang DL, et al. The association between heart failure and risk of fractures: Pool analysis comprising 260,410 participants. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:977082. doi: 10.3389/fcvm.2022.977082
16. Steinmann E, Brunner-La Rocca HP, Maeder MT, et al. Is the clinical presentation of chronic heart failure different in elderly versus younger patients and those with preserved versus reduced ejection fraction? *Eur J Intern Med.* 2018;57:61–69. doi: 10.1016/j.ejim.2018.06.005
17. Skripnikova IA, Yaraliev EK, Drapkina OM. Heart failure and osteoporosis: common pathogenetic components. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(6):3233. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2022-3233
18. Carbone L, Buzkova P, Fink HA, 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

19. Chiu CZ, Yeh JH, Shyu KG, et al. Can osteoporosis increase the incidence of heart failure in adults? *Curr Med Res Opin.* 2017;33(6):1119–1125. doi: 10.1080/03007995.2017.1308343
20. Loncar G, Cvetinovic N, Lainscak M, et al. Bone in heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11(2):381–393. doi: 10.1002/jcsm.12516
21. Larina VN, Bart BYa, Raspopova TN. Clinical implications of osteoporosis in chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;2:98–104. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2013-2-98-104
22. Topolyanskaya SV. Sarcopenia, obesity, osteoporosis and old age. *Sechenov Medical Journal.* 2020;11(4):23–35. (In Russ). doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.4.23-35
23. Krivoshapova KE, Masenko VL, Bazdyrev ED, et al. Osteosarcopenic obesity in cardiovascular patients. Controversial and open issues. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(6):2787. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2021-2787
24. Martens P, Ter Maaten JM, Vanhaen D, et al. Heart failure is associated with accelerated age related metabolic bone disease. *Acta Cardiol.* 2021;76(7):718–726. doi: 10.1080/00015385.2020.1771885
25. Majumdar SR, Ezekowitz JA, Lix LM, et al. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population-based cohort study of 45,509 subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1179–1186. doi: 10.1210/jc.2011-3055
26. Ge G, Li J, Wang Q. Heart failure and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2019;30(10):1903–1909. doi: 10.1007/s00198-019-05042-2
27. Shilov AT, Teplyakov IV, Yakovleva AA, 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. (In Russ). doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13
28. Senichkina AA, Savina NM, Iosava IK, et al. Patients outcome with decompensated heart failure and mortality predictors: two-year follow-up results. *KMJ.* 2019;4:23–30. (In Russ). doi: 10.26269/7gv6-5m89
29. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2049–2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y
30. Gu Z, Yuan Yuan Y, Lingyu Z, Cong C. Assessment of the risk of incident heart failure in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of eligible cohort studies. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(11):934–941. doi: 10.20452/pamw.15598
31. Abe H, Semba H, Takeda N. The Roles of Hypoxia Signaling in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(9):884–894. doi: 10.5551/jat.RV17009
32. Gaudio A, Xourafa A, Rapisarda R, et al. Peripheral artery disease and osteoporosis: Not only age related (Review). *Mol Med Rep.* 2018;18(6):4787–4792. doi: 10.3892/mmr.2018.9512
33. Usala RL, Fernandez SJ, Mete M, et al. Hyponatremia Is Associated with Increased Osteoporosis and Bone Fractures in a Large US Health System Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):3021–3031. doi: 10.1210/jc.2015-126
34. Murthy K, Ondrey GJ, Malkani N, et al. The effects of hyponatremia on bone density and fractures: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2019;25(4):366–378. doi: 10.4158/EP-2018-0499
35. Sun L, Su J, Wang M. Changes of serum IGF-1 and ET-1 levels in patients with osteoporosis and its clinical significance. *Pak J Med Sci.* 2019;35(3):691–695. doi: 10.12669/pjms.35.3.84
36. Kosmatova OV, Miagkova MA, Skripnikova IA. Effects of vitamin D and calcium on the cardiovascular system: safety issues. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2020;23(3):140–148. (In Russ). doi: 10.17116/profmed202023031140
37. Bandeira F, Oliveira LB, Caldeira RB, Toscano LS. Skeletal consequences of heart failure. *Womens Health (Lond).* 2022;18:17455057221135501. doi: 10.1177/17455057221135501
38. Roffe-Vazquez DN, Huerta-Delgado AS, Castillo EC, et al. Correlation of Vitamin D with Inflammatory Cytokines, Atherosclerotic Parameters, and Lifestyle Factors in the Setting of Heart Failure: A 12-Month Follow-Up Study. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5811. doi: 10.3390/ijms20225811
39. Larina VN, Raspopova TN. Bone metabolism and mineral density in chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2016;56(7):39–46. (In Russ). doi: 10.18565/cardio.2016.7.39-46
40. Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34(6):849–863. doi: 10.1007/s10557-020-07071-0
41. Larsen AI. Aortic calcification; from innocent bystander to independent predictor; the delicate balance in biology; da aaaCapo: Editorial accompanying 'Abdominal aortic calcification — from ancient friend to modern foe'. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(17):e20–e24. doi: 10.1177/2047487320937130
42. Dutka M, Bobiński R, Wojakowski W, et al. Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signaling axis in heart failure and other cardiovascular diseases. *Heart Fail Rev.* 2022;27(4):1395–1411. doi: 10.1007/s10741-021-10153-2
43. Verbovoy AF, Tsanova IA, Mitroshina EV, Sharonova LA. Osteoprotegerin is a new marker of cardiovascular diseases. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017;89(4):91–94. (In Russ). doi: 10.17116/terarkh201789491-94
44. Teplyakov AT, Berezikova EN, Shilov SN, et al. 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(4):141–151. (In Russ). doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-141-151
45. Stenemo M, Nowak C, Byberg L, et al. Circulating proteins as predictors of incident heart failure in the elderly. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):55–62. doi: 10.1002/ehf.980
46. Gasanov MZ, Batyushin MM. mTOR and indicators of sarcopenia in patients with chronic kidney disease receiving hemodialysis treatment. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2019;23(3):65–69. (In Russ). doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-3-65-69
47. Martínez-Milla J, Aceña Á, Pello A, et al. NT-proBNP Levels Influence the Prognostic Value of Mineral Metabolism Biomarkers in Coronary Artery Disease. *J Clin Med.* 2022;11(14):4153. doi: 10.3390/jcm11144153
48. Alieva AM, Pinchuk TV, Kislyakov VA. Fibroblast growth factor-23 (FGF23) is a novel biological marker in heart failure. *KMJ.* 2022;1:59–65. (In Russ). doi: 10.26269/pygh-k050
49. Alieva AM, Reznik EV, Teplova NV, et al. Klotho protein and the atherosclerotic cardiovascular diseases: prolonging the thread of the life. *Medical Journal of the Russian Federation.* 2022;28(5):365–380. (In Russ). doi: 10.17816/medjrf110823
50. Woodward HJ, Zhu D, Hadoke PWF, MacRae VE. Regulatory Role of Sex Hormones in Cardiovascular Calcification. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4620. doi: 10.3390/ijms22094620
51. Skripnikova IA, Abirova ES, Alikhanova NA, Kosmatova OV. Vessel stiffness, calcification and osteoporosis. Common pathogenetic components. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(4):95–102. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2018-4-95-102

**52.** Skripnikova IA, Kolchina MA, Meshkov AN, et al. Arterial calcification, atherosclerosis and osteoporosis: only clinical associations or a genetic platform? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):30–34. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2021-3034

**53.** Skripnikova IA, Alikhanova NA, Yarialieva EK, et al. The level of terminal pro-brain natriuretic peptide depending on vascular

wall condition and bone mass in postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2542. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2020-2542

**54.** Topolyanskaya SV, Osipovskaya IA, Lifanova LS, et al. Bone Mineral Density and Metabolism in Very Elderly Patients with Congestive Heart Failure. *SN Compr Clin Med*. 2019;1:451–457. doi: 10.1007/s42399-019-00065-6

## ОБ АВТОРАХ

\* **Ларина Вера Николаевна**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>; eLibrary SPIN: 3674-9620; e-mail: [larinav@mail.ru](mailto:larinav@mail.ru)

**Щербина Екатерина Сергеевна**, ординатор кафедры; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8619-8123>; eLibrary SPIN: 6888-5050; e-mail: [esscherbina@inbox.ru](mailto:esscherbina@inbox.ru)

**Дрютова Валерия Валерьевна**, ассистент кафедры; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4894-7167>; eLibrary SPIN: 5109-6434; e-mail: [wpolikarpovaaaa@gmail.com](mailto:wpolikarpovaaaa@gmail.com)

**Ларин Владимир Геннадьевич**, к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3177-3407>; eLibrary SPIN: 9394-2871; e-mail: [larinvladimir@mail.ru](mailto:larinvladimir@mail.ru)

## AUTHORS INFO

\* **Vera N. Larina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, department head; address: 1 Ostrovityanova Str., 117997, Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>; eLibrary SPIN: 3674-9620; e-mail: [larinav@mail.ru](mailto:larinav@mail.ru)

**Ekaterina S. Shcherbina**, department resident; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8619-8123>; eLibrary SPIN: 6888-5050; e-mail: [esscherbina@inbox.ru](mailto:esscherbina@inbox.ru)

**Valeria V. Dryutova**, department assistant; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4894-7167>; eLibrary SPIN: 5109-6434; e-mail: [wpolikarpovaaaa@gmail.com](mailto:wpolikarpovaaaa@gmail.com)

**Vladimir G. Larin**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3177-3407>; eLibrary SPIN: 9394-2871; e-mail: [larinvladimir@mail.ru](mailto:larinvladimir@mail.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author