

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

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОСТЕОПОНТИНА ПРИ ОЦЕНКЕ РИСКА
НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ОСТЕОПОРЕТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, 52**

Резюме.

Цель исследования: оценить прогностическую значимость остеопонтина (ОПН) в определении риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и остеопоретических событий у женщин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), коморбидной с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и остеопорозом в течение 36 месяцев наблюдения.

Материал и методы. Обследовано 90 женщин в возрасте 50–65 лет с ХСН, СД 2 типа и остеопорозом, разделенных на две группы в зависимости от исходной концентрации ОПН в крови: группа 1 – с уровнем ОПН $\leq 23,5$ нг/мл и группа 2 – с уровнем ОПН $> 23,5$ нг/мл. За комбинированную конечную точку принимали смерть от общих причин, увеличение функционального класса (ФК) ХСН, развитие нефатального инфаркта миокарда (ИМ), тромбоэмболии легочной артерии, мозгового инсульта, случаи госпитализации с декомпенсацией ХСН и остеопоретических переломов костей.

Результаты. У женщин с более высоким уровнем ОПН ($> 23,5$ нг/мл), риск развития кумулятивных осложнений был значительно выше (ОШ = 4,98, $p = 0,001$). Анализ отдельных событий выявил существенное увеличение риска прогрессирования ФК (ОШ = 4,13, $p = 0,001$) и декомпенсации ХСН (ОШ = 2,67, $p = 0,021$), развития ИМ (ОШ = 5,38, $p = 0,019$) и остеопоретических переломов (ОШ = 4,86, $p = 0,003$) при исходной концентрации ОПН $> 23,5$ нг/мл в течение 36 месяцев наблюдения. Уровень ОПН выше 23,5 нг/мл с чувствительностью = 82% и специфичностью = 69% (площадь под кривой = 0,86, $p = 0,001$) прогнозирует наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по комбинированной конечной точке, а также с чувствительностью = 75% и специфичностью = 65% (площадь под кривой = 0,74, $p = 0,001$) – развитие остеопоретических переломов в течение трех лет наблюдения.

Заключение. Остеопонтин является фактором риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий и костных переломов у женщин с ХСН, СД 2 типа и остеопорозом.

Ключевые слова: коморбидность, сердечная недостаточность, сахарный диабет, остеопороз, остеопонтин

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

**PROGNOSTIC ROLE OF OSTEOPONTIN IN ASSESSING THE RISK OF ADVERSE
CARDIOVASCULAR AND OSTEOPORETIC EVENTS**

Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyi Av., Novosibirsk, Russian, 630091

The purpose of the study. To evaluate the prognostic significance of osteopontin (OPN) in determining the risk of adverse cardiovascular and osteoporotic events in women with chronic heart failure (CHF) comorbid with type 2 diabetes mellitus (DM2) and osteoporosis during 36 months of observation.

Material and methods. The study involved 90 women aged 50-65 years with CHF, type 2 diabetes mellitus and osteoporosis, divided into two groups depending on the initial concentration of OPN in the blood: group 1 – with OPN level $\leq 23,5$ ng/ml and group 2 – with OPN level $> 23,5$ ng/ml. The combined endpoint was death from common causes, an increase in the functional class (FC) of CHF, the development of non-fatal myocardial infarction (MI), pulmonary embolism, stroke, cases of hospitalization with decompensated CHF

and osteoporotic bone fractures.

Results. In women with a higher level of OPN ($>23,5$ ng/ml), the risk of developing cumulative complications was significantly higher ($OR = 4,98$, $p = 0,001$). Analysis of individual events revealed a significant increase in the risk of progression of FC ($OR = 4,13$, $p = 0,001$) and decompensation of CHF ($OR = 2,67$, $p = 0,021$), development of MI ($OR = 5,38$, $p = 0,019$) and osteoporotic fractures ($OR = 4,86$, $p = 0,003$) with an initial concentration of OPN $>23,5$ ng/ml during 36 months of observation. The level of OPN above 23,5 ng/ml with sensitivity = 82% and specificity = 69% (area under the curve = 0,86, $p = 0,001$) predicts the occurrence of adverse cardiovascular events for the combined endpoint, and with sensitivity = 75% and specificity = 65% (area under the curve = 0,74, $p = 0,001$) – the development of osteoporotic fractures during three years of observation.

Conclusion. Osteopontin is a risk factor for the development of adverse cardiovascular events and bone fractures in women with CHF, type 2 diabetes and osteoporosis.

Keywords: comorbidity, heart failure, diabetes mellitus, osteoporosis, osteopontin

Актуальность.

Современная кардиология переживает период интенсивного изучения новых механизмов, лежащих в основе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В центре внимания находятся такие факторы патогенеза, как воспаление, ремоделирование сердца и сосудов, включающее фиброз миокарда, нарушения в системе гемостаза и молекулярно-генетические параметры. Эти аспекты рассматриваются не только как факторы риска развития ССЗ, но и как потенциальные мишени для разработки новых методов профилактики и лечения [1–3]. Многочисленные исследования подтверждают тесную связь между воспалительными процессами в организме и повышенной вероятностью развития сердечно-сосудистых патологий. Более того, эти исследования указывают на возможность целенаправленного воздействия на данные механизмы для предотвращения или замедления прогрессирования заболевания [2].

Один из ключевых белков, привлекающих пристальное внимание исследователей, – это остеопонтин (ОПН), который выполняет множество функций в организме, и его роль в развитии ССЗ может быть значима [3]. С одной стороны, ОПН принимает участие в воспалительных процессах как провоспалительный цитокин, а также играет роль в клеточных иммунных ответах [4]. С другой стороны, проявляя провоспалительные свойства, ОПН также модулирует пролиферативные процессы при воспалении, участвуя в процессах минерализации и регенерации поврежденных структур [3]. Эта многогранность действия ОПН предопределяет исследование роли данного протеина при патологических процессах, в основе которых значимую роль играет воспаление, одновременно трудным и привлекательным. Ранее было обнаружено, что повышенная экспрессия ОПН отмечается при различных состояниях, включая мультифокальный атеросклероз с развитием кальциноза артерий, инфаркт миокарда (ИМ), сердечную недостаточность, инсульт, остеопороз и сахарный диабет (СД) [3, 5].

Примечательно, что "лицо" ОПН меняется в зависимости от конкретного заболевания и стадии его развития. Значительное увеличение содержания ОПН может оказывать протективное действие, к примеру, поддерживая регенерацию тканей и стимулируя развитие новых сосудов (неоангиогенез), в частности, при остром ИМ [6]. Тем не менее, длительно сохраняющийся высокий уровень ОПН, напротив, связывают с увеличенной вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений, независимо от присутствия классических факторов риска [7], в частности, показана его корреляция с повышенным риском неблагоприятного исхода при миокардиальной дисфункции [8].

Механизмы действия ОПН в контексте ССЗ активно исследуются. Обнаружено, что при диабетической кардиомиопатии усиленная выработка ОПН вызывает апоптоз кардиомиоцитов, а также способствует прогрессированию гипертрофии и фиброза сердечной ткани. Указанные патологические изменения ведут к нарушению сердечной деятельности. Опыты на животных продемонстрировали, что снижение уровня ОПН положительно сказывается на работе сердца и уменьшает фиброзные изменения в миокарде [9]. В противоположность этому, увеличение экспрессии

ОПН оказывает защитный эффект при остром ИМ, поддерживая синтез и накопление коллагена, необходимого для формирования рубцовой ткани [10]. Эти результаты открывают новые возможности для разработки лекарственных препаратов, направленных на модуляцию содержания ОПН с целью лечения ССЗ.

Учитывая разнонаправленное влияние ОПН на сердечно-сосудистую систему в зависимости от патологического процесса, дальнейшие исследования должны уточнить механизмы действия данного маркера при различных заболеваниях сердца и сосудов, определить оптимальные стратегии таргетной терапии и оценить её эффективность и безопасность в клинических условиях. Необходимо также учитывать, что ОПН взаимодействует со многими другими факторами риска инициации и прогрессирования ССЗ. Поэтому представляется перспективным изучение роли ОПН при развитии сердечно-сосудистой патологии, коморбидной с другими состояниями, в патогенезе которых данный протеин также играет значимую роль, в частности, у больных с остеопорозом и СД 2 типа [3].

Цель исследования – изучить прогностическую значимость остеопонтина в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых и остеопоротических событий у женщин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), коморбидной с СД 2 типа и остеопорозом, в течение 36 месяцев наблюдения.

Материалы и методы.

В исследование включено 90 женщин возрасте от 50 до 65 лет с ХСН I–III функциональных классов (ФК) со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), СД 2 типа и остеопорозом, которые в зависимости от исходного уровня в крови ОПН были разделены на две группы. В 1-ю группу ($n = 45$) вошли женщины с исходным уровнем ОПН $\leq 23,5$ нг/мл, во 2-ю группу ($n = 39$) включены пациентки с уровнем ОПН $> 23,5$ нг/мл.

Из исследования были исключены больные с 1) инфарктом миокарда, нарушениями мозгового кровообращения и ТЭЛА давностью менее 6 месяцев; 2) резистентной артериальной гипертензией; 3) острыми воспалительными заболеваниями; 4) злокачественными новообразованиями; 5) вторичным остеопорозом; 6) аутоиммунными заболеваниями; 7) хроническим алкоголизмом, психическими расстройствами; 8) пациенты, принимавшие глюкокортикостероиды более трех месяцев в анамнезе.

Исследование было проведено в соответствии с положением Хельсинкской декларации и одобрено локальным Этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1» (протокол № 211 24 декабря 2020 г.).

Функциональное состояние миокарда оценивалось с помощью эхокардиографии по общепринятому стандартному протоколу с оценкой размеров полостей сердца, толщины стенок, сократительной способности миокарда, наличия клапанной патологии. Контроль уровня сахара в крови у пациенток с СД 2 типа осуществлялся посредством определения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Для объективизации ФК ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы (ТШХ). У всех обследуемых исходно проводилось определение сывороточного ОПН иммуноферментным методом.

Для оценки минеральной плотности костной ткани (МПК) использовался метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости. Результаты оценивались по Т-критерию, который сравнивает МПК обследуемой пациентки со средними показателями для здоровых молодых людей того же пола. Значение Т-критерия ниже $-2,5$ стандартных отклонений (SD) свидетельствует о диагнозе остеопороза, снижение МПК на более чем -1 SD, но выше $-2,5$ SD, классифицируется как остеопения.

За комбинированную конечную точку принимали смерть от общих причин, увеличение ФК ХСН, нефатальный ИМ, тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), мозговой инсульт, случаи госпитализации с декомпенсацией ХСН, остеопоротические переломы костей.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc.). Числовые параметры описывались посредством медианы (Me) с указанием 25-го и 75-го перцентилей (Q1 и Q3). Для проверки статистических гипотез при сравнении количественных показателей 2-х независимых групп использовали критерий Манна–Уитни. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием

критерия χ^2 Пирсона с расчетом точного критерия Фишера (при числе ожидаемых наблюдений <5 в одной из ячеек четырехпольной таблицы сопряженности применяли поправку Йейтса). Производился расчет отношения шансов (ОШ) для оценки влияния уровня ОПН на риски развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и остеопоротических событий. Для установления прогностической значимости предикторов неблагоприятных исходов выполнили анализ соответствующих ROC (receiver operating characteristic)-кривых. На ROC-кривой определяли точку, соответствующую оптимальному соотношению чувствительности и специфичности. Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Результаты.

У женщин с уровнем ОПН выше 23,5 нг/мл значительно чаще ($p = 0,022$), чем у пациенток с содержанием ОПН в крови $\leq 23,5$ нг/мл, диагностировалась ХСН III ФК (табл. 1). Анализ не выявил существенных различий между группами по ФВ ЛЖ ($p = 0,232$), содержанию HbA1c ($p = 0,792$), по Т-критерию по результатам DEXA ($p = 0,852$), по проводимому лечению как ХСН, так и СД 2 типа и остеопороза, а также по наличию в анамнезе таких серьезных состояний, как крупноочаговый ИМ ($p = 0,832$), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) ($p = 1,0$) и ТЭЛА ($p = 1,0$). Аналогично, частота остеопоротических переломов в анамнезе также не различалась значимо между группами ($p = 0,764$).

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов в зависимости от уровней остеопонтина

Критерий	Группа 1 n = 45	Группа 2 n = 45	p-value
Возраст, лет, Ме (Q1; Q3) ¹	58 (55; 62)	60 (55; 65)	0,414
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме (Q1; Q3) ¹	27,9 (25,7; 30,2)	28,6 (26,4; 31,5)	0,561
ФК ХСН, n (%): ²			
1	20 (44,4)	12 (26,7)	0,027
2	21 (46,7)	24 (53,3)	0,617
3	4 (8,9)	9 (20,0)	0,022
Фракция выброса левого желудочка, %, Ме (Q1; Q3) ¹	46 (42; 48)	44 (40; 47)	0,232
Стенокардия напряжения II-III ФК, n (%) ²	24 (53,3)	26 (57,8)	0,719
Артериальная гипертензия, n (%) ²	29 (64,4)	27 (60,0)	0,704
Систолическое АД, мм рт. ст., Ме (Q1; Q3) ¹	125 (115; 130)	120 (115; 130)	0,592
Диастолическое АД, мм рт. ст., Ме (Q1; Q3) ¹	70 (70; 80)	70 (70; 80)	0,912
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) ²	7 (15,6)	9 (20,0)	0,832
ОНМК в анамнезе, n (%) ³	3 (6,7)	3 (6,7)	1
ТЭЛА в анамнезе, n (%) ³	2 (4,4)	2 (4,4)	1
Т-критерий ¹	-2,7 (-2,9; -2,6)	-2,7 (-2,9; -2,6)	0,852
Низкоэнергетические переломы, n (%) ²	6 (13,3)	8 (17,7)	0,764
HbA1c, %, Ме (Q1; Q3) ¹	6,4 (6,2; 6,6)	6,4 (6,2; 6,7)	0,792
Лечение, n (%): ²			
иАПФ	27 (60,0)	25 (55,6)	0,732
Валсартан + сакубитрил	18 (40,0)	20 (44,4)	0,732
β-адреноблокаторы	45 (100)	45 (100)	1
АМКР	45 (100)	45 (100)	1
Статины	45 (100)	45 (100)	1
Нитраты	24 (53,3)	26 (57,8)	0,719
Антагонисты кальция	21 (46,7)	19 (42,2)	0,758
Диуретики	15 (33,3)	17 (37,8)	0,763
Бигуаниды	45 (100)	45 (100)	1
иНГЛТ-2	45 (100)	45 (100)	1
Бисфосфонаты	24 (53,3)	26 (57,8)	0,719

Примечание. 1 – сравнение двух групп с использованием критерия Манна–Уитни, 2 – сравнение между двумя группами с использованием теста χ^2 Пирсона с расчетом точного критерия Фишера, 3 – сравнение между двумя группами с использованием поправки Йейтса; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной

недостаточности, АД – артериальное давление, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, СД – сахарный диабет, HbA1c – гликированный гемоглобин, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2.

Однако наблюдение за участницами в течение 36 месяцев выявило существенные различия в развитии неблагоприятных событий (табл. 2). Стоит подчеркнуть, что у пациенток с концентрацией ОПН выше 23,5 нг/мл существенно возростала вероятность развития как негативных кардиоваскулярных инцидентов, так и переломов, обусловленных остеопорозом. В 2-й группе наблюдения было зарегистрировано 3 случая сердечно-сосудистой смерти (2 случая – острый коронарный синдром, 1 случай – ТЭЛА) в течение трехлетнего наблюдения. В 1-й группе наблюдения летальных случаев в течение всего периода наблюдения зарегистрировано не было.

Таблица 2

Неблагоприятные сердечно-сосудистые и остеопоретические события в исследованных группах (n, %)

Событие	Группа 1	Группа 2	p-value
	n = 45	n = 45	
Количество пациентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, n (%) ¹	16 (35,6)	33 (73,3)	0,001
Декомпенсация ХСН, n (%) ¹	9 (20,0)	18 (40,0)	0,019
Увеличение ФК ХСН, n (%) ¹	12 (26,7)	27 (60,0)	0,001
Тромбоэмболия легочной артерии, n (%) ²	1 (2,2)	2 (4,4)	0,293
Острый коронарный синдром, n (%) ²	2 (4,4)	9 (20,0)	0,021
ОНМК n (%) ²	1 (2,2)	4 (8,9)	0,131
Переломы костей скелета, n (%) ¹	5 (11,1)	17 (37,7)	0,001

Примечание. 1 – сравнение между двумя группами с использованием теста χ^2 Пирсона с расчетом точного критерия Фишера, 2 – сравнение между двумя группами с использованием поправки Йейтса; ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

У женщин с содержанием ОПН выше 23,5 нг/мл зарегистрировано существенное повышение риска развития кардиоваскулярных событий в 4,98 раза по сравнению с женщинами, имевшими исходное содержание ОПН $\leq 23,5$ нг/мл (ОШ = 4,98; 95% ДИ 2,03–12,25; $p = 0,001$). Дальнейший анализ показал, что повышенный уровень ОПН (выше 23,5 нг/мл) также ассоциируется с увеличением риска отдельных кардиоваскулярных событий. В частности, наблюдалось значимое повышение риска прогрессирования ХСН по данным ТШХ (ОШ = 4,13; 95% ДИ 1,69–10,05; $p = 0,001$), развития декомпенсации ХСН (ОШ = 2,67; 95% ДИ 1,04–6,85; $p = 0,021$), нефатального ИМ (ОШ = 5,38; 95% ДИ 1,09–26,49; $p = 0,019$) и остеопоретических переломов (ОШ = 4,86; 95% ДИ 1,60–14,71; $p = 0,003$). Однако влияние повышенного уровня ОПН на риск развития мозгового инсульта (ОШ = 4,29; 95% ДИ 0,6–40,01; $p = 0,1$) и ТЭЛА (ОШ = 2,05; 95% ДИ 0,18–23,41; $p = 0,28$) оказалось несущественным.

По данным ROC-анализа, уровень ОПН выше 23,5 нг/мл с чувствительностью = 82% и специфичностью = 69% (площадь под кривой = 0,86, $p = 0,001$) прогнозирует наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по комбинированной конечной точке (рис. 1), а также с чувствительностью = 75% и специфичностью = 65% (площадь под кривой = 0,74, $p = 0,001$) – развитие остеопоретических переломов (рис. 2) у исследованной когорты больных в течение трех лет наблюдения.

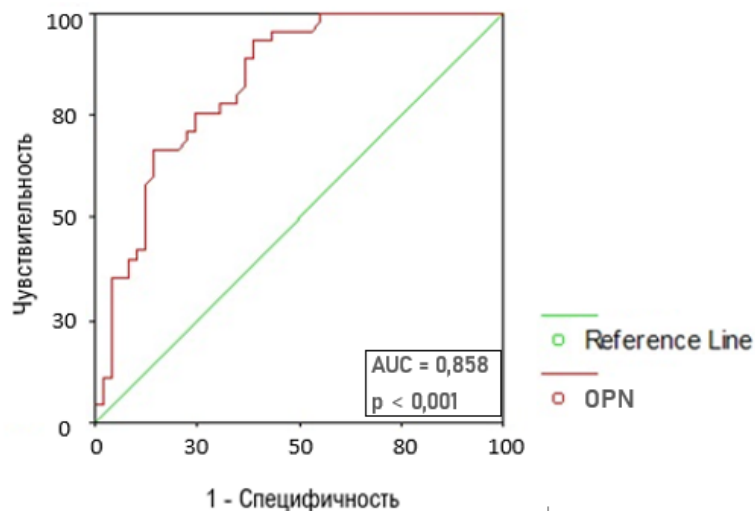


Рисунок 1. ROC-анализ значимости уровня остеопонтина в крови в прогнозе риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 36 месяцев наблюдения

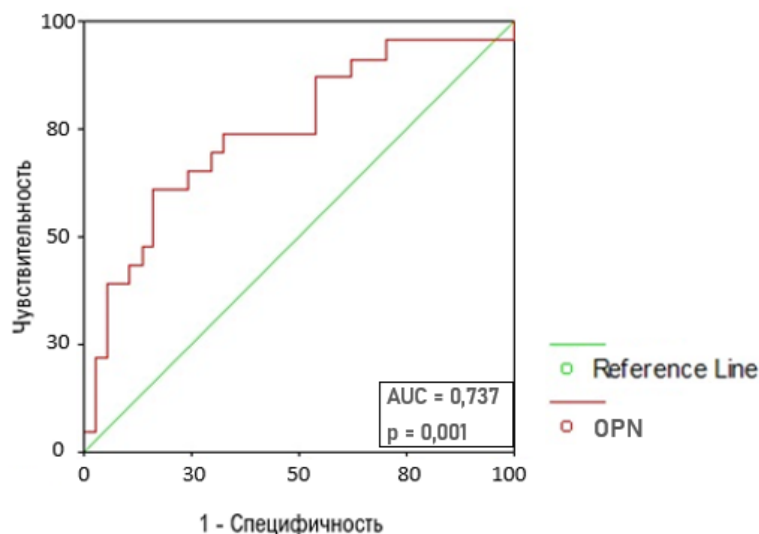


Рисунок 2. ROC-анализ значимости уровня остеопонтина в крови в прогнозе риска развития остеопоротических переломов в течение 36 месяцев наблюдения

Обсуждение.

Результаты нашей работы продемонстрировали, что уровень ОПН в сыворотке крови, превышающий 23,5 нг/мл, ассоциируется с ростом риска неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы (прогрессирование ХСН, проявляющееся увеличением ФК, повышение риска госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, развитие нефатального ИМ) в течение трехлетнего периода наблюдения у коморбидных пациентов с ХСН I-III ФК, СД 2 типа и остеопорозом. Помимо этого, у данной группы пациентов отмечается повышенная частота переломов, обусловленных остеопорозом, на протяжении указанного периода времени. Таким образом, определение содержания ОПН в крови может являться самостоятельным индикатором для прогнозирования риска развития нежелательных кардиоваскулярных и остеопоротических осложнений при наличии вышеупомянутой коморбидной патологии.

Развитие ХСН – сложный процесс, в котором важную роль играют многочисленные факторы, стимулирующие продукцию ОПН. Среди этих факторов можно выделить провоспалительные цитокины, активные формы кислорода, ангиотензин II, повышенный уровень глюкозы в крови и кислородное голодание тканей. Эти стимулы запускают каскад биохимических реакций, приводящих

к увеличению выработки и высвобождения ОПН в кровотоки [10, 11]. Накопленные научные данные убедительно свидетельствуют о том, что ОПН не просто пассивный маркер ССЗ, но и активный участник патологических процессов, влияющий на их течение и прогноз. Предыдущие исследования показали тесную связь между уровнем ОПН в плазме крови и сердечно-сосудистыми событиями. Например, после успешного восстановления кровотока в коронарных артериях в рамках острого ИМ передней стенки уровень ОПН в крови пациентов значительно повышался. Эта динамика регистрировалась на второй день после реперфузии, достигала пика на третий день, а далее уровень протеина сохранялся на высоком уровне до двух недель [12]. Подобное повышение уровня ОПН наблюдалось и у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца [13]. Повышение ОПН при остром ИМ целесообразно рассматривать как механизм, направленный на формирование рубца за счет поддерживая регенерации тканей и стимуляции ангиогенеза [6]. Напротив, у больных с развившейся ХСН уровень ОПН в крови обратно коррелировал с ФВ ЛЖ, что указывает на негативное влияние биомаркера на функцию сердца [14].

Центральную роль в ремоделировании сердечной ткани после ИМ и при прогрессировании ХСН играют сердечные фибробласты – клетки, синтезирующие внеклеточный матрикс (ВКМ). В процессе заживления после повреждения миокарда фибробласты подвергаются трансформации в миофибробласты под воздействием трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и остеопонтина [15]. Миофибробласты синтезируют новые компоненты ВКМ, приводя к изменению структуры и функции миокарда. Это ремоделирование может быть как адаптивным (способствующим восстановлению функции), так и дезадаптивным (приводящим к ухудшению функции) [12, 14].

В ремоделировании миокарда важнейшую роль играют матриксные металлопротеиназы (ММП), которые участвуют в различных патологических процессах сердца, таких как развитие гипертрофии миокарда при артериальной гипертензии, ИМ и ХСН [16]. Активация ММП приводит к деградации коллагена – основного белка ВКМ, что снижает прочность сердечной мышцы и способствует развитию систолической и диастолической дисфункции сердца [17]. Остеопонтин не только участвует в процессах ремоделирования, но и может их регулировать. Научные данные свидетельствуют о том, что ОПН способствует увеличению синтеза тканевых ингибиторов ММП и коллагена, параллельно уменьшая выработку ММП-1 в фибробластах сердца. Следовательно, ОПН проявляет сдерживающее влияние на функционирование ММП, предотвращая избыточное разрушение ВКМ. Кроме того, ОПН ослабляет экспрессию ММП-2 и ММП-9, вызванную интерлейкином- 1β , что приводит к замедлению процесса деградации ВКМ и, потенциально, ограничивает развитие сердечной дисфункции у пациентов после перенесенного ИМ [18], способствуя формированию адаптивного фенотипа ремоделирования миокарда.

Напротив, у пациентов с ХСН концентрация ОПН в крови повышалась, ассоциируясь с ухудшением состояния больных [8]. У пациентов с артериальной гипертензией и СН наблюдалась повышенная экспрессия ОПН в миокарде по сравнению со здоровыми добровольцами, при этом увеличение данного белка происходило обратно пропорционально ФВ ЛЖ [14]. Кроме того, обнаружена взаимосвязь между увеличенной концентрацией ОПН в крови и повышенным риском смерти у больных с дисфункцией миокарда в течение 48 месяцев наблюдения [19].

Связь остеопонтина с фиброзом обусловлена его способностью стимулировать дифференцировку миофибробластов, подавлять активность ММП с образованием устойчивого к деградации коллагена 1-го типа [18]. У пациентов с сердечной недостаточностью наблюдается повышенная экспрессия ОПН как фибробластами, так и миоцитами [20]. Данные механизмы способствуют формированию дезадаптивного фенотипа ремоделирования миокарда у пациентов с имеющейся ХСН. Это указывает на многосторонний механизм действия ОПН в регуляции ремоделирования ВКМ в сердечной ткани.

Следовательно, с одной стороны, ОПН при ИМ играет протективную роль, способствуя постинфарктовому восстановлению миокарда. С другой стороны, при ХСН остеопонтин способствует развитию фиброза миокарда, что сопровождается прогрессированием систолической и диастолической дисфункции миокарда. Однако, баланс между стимулирующим и ингибирующим действием ОПН на ремоделирование является сложным и требует дальнейшего изучения.

Мы можем предположить следующие механизмы, через которые ОПН влияет на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых и остеопоротических событий у больных с ХСН, коморбидной с СД 2 типа и остеопорозом. С одной стороны, ОПН – белок, регулирующий миграцию и адгезию остеокластов в кости, повышает их активность [3], что и приводит к прогрессированию резорбции кости. С другой стороны, ОПН, проявляющий свойства провоспалительного цитокина [3], способствует прогрессированию ХСН с развитием неблагоприятных ССЗ за счет стимуляции воспалительного процесса в миокарде с преобладанием пролиферативной стадии и развитием фиброза миокарда [14]. Активация экспрессии ОПН может быть обусловлена уже имеющимся воспалением при ХСН, которое играет важную роль в патогенезе данного процесса [2], на фоне циркуляторной гипоксии, развивающейся в результате снижения насосной функции сердца. А гипоксия, сама по себе, также является фактором, повышающим экспрессию ОПН [10]. Таким образом, ОПН, скорее всего, не играет ключевую роль в инициации развития ХСН, но при прогрессировании сердечной дисфункции с развитием гипоксии в организме данный белок способствует прогрессированию сердечно-сосудистой и костной патологии за счет его провоспалительной активности.

Более глубокое изучение взаимного влияния ХСН, СД 2 типа и остеопороза на молекулярном уровне позволит разработать целенаправленные терапевтические стратегии, которые не только улучшат лечение каждого заболевания в отдельности, но и превентивно снизят риск развития других заболеваний в рамках данной коморбидной триады. В этом контексте ОПН выступает не просто биомаркером, а важным звеном в цепи патогенетических процессов, позволяющим более точно оценить индивидуальный риск и разработать персонализированную стратегию профилактики и лечения. Это приведет к снижению частоты госпитализаций, улучшению качества жизни пациентов и уменьшению нагрузки на систему здравоохранения.

Заключение.

Кардиоваскулярная патология, СД 2 типа и остеопороз образуют сложный патогенетический континуум, где факторы риска одного заболевания могут способствовать развитию других. Уточнение механизмов, лежащих в основе этого взаимодействия, позволит перейти к персонализированной медицине, учитывающей индивидуальные особенности каждого пациента.

Настоящее исследование выявило важную роль ОПН в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и переломов, связанных с остеопорозом, у пациентов с коморбидной патологией, включающей ХСН, СД 2 типа и остеопороз. Это особенно важно в контексте стратегии ведения пациентов с ХСН и остеопорозом, где значительную часть составляют женщины. У данной группы пациенток ХСН часто ассоциируется с СД 2 типа, усугубляя прогноз и требуя особого подхода к лечению. Таким образом, идентификация ОПН открывает новые возможности для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых и остеопоротических осложнений у больных с ХСН, коморбидной с СД 2 типа и остеопорозом.

Ограничениями нашего исследования являются: 1) относительно небольшое количество пациентов в исследованных группах в зависимости от уровня ОПН, что могло привести к отсутствию существенных различий между группами при оценке риска развития ТЭЛА и ОНМК; 2) более тяжелое исходное течение ХСН в группе уровнем ОПН > 23,5 нг/мл, проявившееся большим количеством женщин с III ФК ХСН, что могло повлиять на результаты ROC-анализа значимости уровня ОПН в крови в прогнозе риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и остеопоротических событий; 3) отсутствие групп сравнения, включающих больных только с ХСН и СД 2 типа, а также с СД 2 типа и остеопорозом, для оценки прогностической значимости ОПН у пациентов без предшествующих ССЗ или остеопороза. Дальнейшие исследования должны быть направлены на расшифровку точных механизмов действия ОПН в развитии ХСН, СД 2 типа и остеопороза, а также на оценку его клинической значимости в различных популяционных группах, с учетом пола, возраста и других факторов.

Сведения о вкладе авторов.

Шилов С.Н. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных,

написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Березикова Е.Н. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Попова А.А. – 10% (разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Молоков А.В. – 15% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Яковлева И.В. – 15% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Жуков Д.В. – 10% (разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности:

3.3.3 – Патологическая физиология (медицинские науки).

3.1.20 – Кардиология.

3.1.18 – Внутренние болезни.

Список литературы:

1. Gomez-Delgado F., Raya-Cruz M., Katsiki N, et al. Residual cardiovascular risk: When should we treat it? Eur J Intern Med. 2024 Feb. 120. 17–24. doi: 10.1016/j.ejim.2023.10.013.
2. Boulet J., Sridhar V.S., Bouabdallaoui N., et al. Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic strategies. Inflamm Res. 2024 May. 73 (5). 709–723. doi: 10.1007/s00011-023-01845-6.
3. Icer M.A., Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. Clin Biochem. 2018 Sep. 59. 17–24. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003.
4. Zoroddu S., Lorenzo B.D., Paliogiannis P. et al. Osteopontin in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. Clin Chim Acta. 2025 Mar 15. 570. 120209. doi: 10.1016/j.cca.2025.120209.
5. Kadoglou N.P.E., Khatlab E., Velidakis N., et al. The Role of Osteopontin in Atherosclerosis and Its Clinical Manifestations (Atherosclerotic Cardiovascular Diseases) – A Narrative Review. Biomedicines. 2023 Nov 29. 11 (12). 3178. doi: 10.3390/biomedicines11123178.
6. Lok Z.S.Y., Lyle A.N. Osteopontin in Vascular Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 Apr. 39 (4). 613–622. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311577.
7. Carbone F., Meessen J., Magnoni M. et al. Osteopontin as Candidate Biomarker of Coronary Disease despite Low Cardiovascular Risk: Insights from CAPIRE Study. Cells. 2022 Feb 15. 11 (4). 669. doi: 10.3390/cells11040669.
8. Yousefi K., Irion C.I., Takeuchi L.M., et al. Osteopontin Promotes Left Ventricular Diastolic Dysfunction Through a Mitochondrial Pathway. J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 4. 73 (21). 2705–2718. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.074.
9. Cicekli I., Saglam D., Takar N. A New Perspective on Metabolic Syndrome with Osteopontin: A Comprehensive Review. Life (Basel). 2023 Jul 22. 13 (7). 1608. doi: 10.3390/life13071608.
10. Shirakawa K., Endo J., Kataoka M. et al. MerTK Expression and ERK Activation Are Essential for the Functional Maturation of Osteopontin-Producing Reparative Macrophages After Myocardial Infarction. J Am Heart Assoc. 2020 Sep 15. 9 (18). e017071. doi: 10.1161/JAHA.120.017071.
11. Kusuyama T., Yoshiyama M., Omura T. et al. Angiotensin blockade inhibits osteopontin expression in non-infarcted myocardium after myocardial infarction. J Pharmacol Sci. 2005 Jul. 98 (3). 283-9. doi: 10.1254/jphs.fp0050056.
12. Elbaz M., Grazide M.H., Bataille V. et al. Temporal trajectory and left ventricular ejection fraction association of eight circulating biomarkers in first acute myocardial infarction patients: a 12-month prospective cohort study. Eur Heart J Open. 2024 Oct 15. 4 (5). oiae090. doi: 10.1093/ehjopen/oiae090.

13. Maniatis K., Siasos G., Oikonomou E. et al. Osteoprotegerin and Osteopontin Serum Levels are Associated with Vascular Function and Inflammation in Coronary Artery Disease Patients. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020. 18 (5). 523–530. doi: 10.2174/1570161117666191022095246.
14. Kuprytė M., Lesauskaitė V., Siratavičiūtė V. et al. Expression of Osteopontin and Gremlin 1 Proteins in Cardiomyocytes in Ischemic Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 28. 25 (15). 8240. doi: 10.3390/ijms25158240.
15. Hilgendorf I., Frantz S., Frangogiannis N.G. Repair of the Infarcted Heart: Cellular Effectors, Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Circ Res.* 2024 Jun 7. 134 (12). 1718–1751. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.124.323658.
16. Kruszewska J., Cudnoch-Jedrzejewska A., Czarzasta K. Remodeling and Fibrosis of the Cardiac Muscle in the Course of Obesity-Pathogenesis and Involvement of the Extracellular Matrix. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 11. 23 (8). 4195. doi: 10.3390/ijms23084195.
17. Bräuninger H., Krüger S., Bacmeister L. et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 2023 May 9. 118 (1). 18. doi: 10.1007/s00395-023-00987-2.
18. Mamazhakypov A., Sartmyrzaeva M., Sarybaev A.S., et al. Clinical and Molecular Implications of Osteopontin in Heart Failure. *Curr Issues Mol Biol.* 2022 Aug 11. 44 (8). 3573-3597. doi: 10.3390/cimb44080245.
19. Robinson J.A., Toribio M., Quinaglia T. et al. Plasma osteopontin relates to myocardial fibrosis and steatosis and to immune activation among women with HIV. *AIDS.* 2023 Feb 1. 37 (2). 305–310. doi: 10.1097/QAD.0000000000003417.
20. Tang Z., Xia Z., Wang X., et al. The critical role of osteopontin (OPN) in fibrotic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2023 Dec. 74. 86-99. doi: 10.1016/j.cytogfr.2023.08.007.

References:

1. Gomez-Delgado F., Raya-Cruz M., Katsiki N, et al. Residual cardiovascular risk: When should we treat it? *Eur J Intern Med.* 2024 Feb. 120. 17–24. doi: 10.1016/j.ejim.2023.10.013.
2. Boulet J., Sridhar V.S., Bouabdallaoui N., et al. Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic strategies. *Inflamm Res.* 2024 May. 73 (5). 709-723. doi: 10.1007/s00011-023-01845-6.
3. Icer M.A., Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clin Biochem.* 2018 Sep. 59. 17–24. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003.
4. Zoroddu S., Lorenzo B.D., Paliogiannis P. et al. Osteopontin in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2025 Mar 15. 570. 120209. doi: 10.1016/j.cca.2025.120209.
5. Kadoglou N.P.E., Khatlab E., Velidakis N., et al. The Role of Osteopontin in Atherosclerosis and Its Clinical Manifestations (Atherosclerotic Cardiovascular Diseases) – A Narrative Review. *Biomedicines.* 2023 Nov 29. 11 (12). 3178. doi: 10.3390/biomedicines11123178.
6. Lok Z.S.Y., Lyle A.N. Osteopontin in Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Apr. 39 (4). 613-622. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311577.
7. Carbone F., Meessen J., Magnoni M. et al. Osteopontin as Candidate Biomarker of Coronary Disease despite Low Cardiovascular Risk: Insights from CAPIRE Study. *Cells.* 2022 Feb 15. 11(4). 669. doi: 10.3390/cells11040669.
8. Yousefi K., Irion C.I., Takeuchi L.M., et al. Osteopontin Promotes Left Ventricular Diastolic Dysfunction Through a Mitochondrial Pathway. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 4. 73 (21). 2705-2718. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.074.
9. Cicekli I., Saglam D., Takar N. A New Perspective on Metabolic Syndrome with Osteopontin: A Comprehensive Review. *Life (Basel).* 2023 Jul 22. 13 (7). 1608. doi: 10.3390/life13071608.
10. Shirakawa K., Endo J., Kataoka M. et al. MerTK Expression and ERK Activation Are Essential for the Functional Maturation of Osteopontin-Producing Reparative Macrophages After Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2020 Sep 15. 9 (18). e017071. doi: 10.1161/JAHA.120.017071.
11. Kusuyama T., Yoshiyama M., Omura T. et al. Angiotensin blockade inhibits osteopontin expression in non-infarcted myocardium after myocardial infarction. *J Pharmacol Sci.* 2005 Jul. 98 (3). 283-9. doi:

10.1254/jphs.fp0050056.

12. Elbaz M., Grazide M.H., Bataille V. et al. Temporal trajectory and left ventricular ejection fraction association of eight circulating biomarkers in first acute myocardial infarction patients: a 12-month prospective cohort study. *Eur Heart J Open*. 2024 Oct 15. 4 (5). oae090. doi: 10.1093/ehjopen/oeae090.
13. Maniatis K., Siasos G., Oikonomou E. et al. Osteoprotegerin and Osteopontin Serum Levels are Associated with Vascular Function and Inflammation in Coronary Artery Disease Patients. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020. 18 (5). 523–530. doi: 10.2174/1570161117666191022095246.
14. Kuprytė M., Lesauskaitė V., Siratavičiūtė V. et al. Expression of Osteopontin and Gremlin 1 Proteins in Cardiomyocytes in Ischemic Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 28. 25 (15). 8240. doi: 10.3390/ijms25158240.
15. Hilgendorf I., Frantz S., Frangogiannis N.G. Repair of the Infarcted Heart: Cellular Effectors, Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Circ Res*. 2024 Jun 7. 134 (12). 1718-1751. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.124.323658.
16. Kruszewska J., Cudnoch-Jedrzejewska A., Czarzasta K. Remodeling and Fibrosis of the Cardiac Muscle in the Course of Obesity-Pathogenesis and Involvement of the Extracellular Matrix. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 11. 23 (8). 4195. doi: 10.3390/ijms23084195.
17. Bräuninger H., Krüger S., Bacmeister L. et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*. 2023 May 9. 118 (1). 18. doi: 10.1007/s00395-023-00987-2.
18. Mamazhakypov A., Sartmyrzaeva M., Sarybaev A.S., et al. Clinical and Molecular Implications of Osteopontin in Heart Failure. *Curr Issues Mol Biol*. 2022 Aug 11. 44 (8). 3573–3597. doi: 10.3390/cimb44080245.
19. Robinson J.A., Toribio M., Quinaglia T. et al. Plasma osteopontin relates to myocardial fibrosis and steatosis and to immune activation among women with HIV. *AIDS*. 2023 Feb 1. 37 (2). 305–310. doi: 10.1097/QAD.0000000000003417.
20. Tang Z., Xia Z., Wang X., et al. The critical role of osteopontin (OPN) in fibrotic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2023 Dec. 74. 86–99. doi: 10.1016/j.cytogfr.2023.08.007.

Информация об авторах:

1. **Шилов Сергей Николаевич**, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии; e-mail: newsib54@gmail.com; ORCID ID: 0000-0002-7777-6419; Author ID РИНЦ: 646890; Author ID Scopus: 14066755500.
2. **Березикова Екатерина Николаевна**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, e-mail: cardio@enberezikova.ru; ORCID ID: 0000-0002-9630-0213; Author ID РИНЦ: 512551; Author ID Scopus: 26641075000.
3. **Попова Анна Александровна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики; e-mail: annpopova24@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-2645-162X.
4. **Молоков Алексей Валентинович**, ассистент кафедры травматологии и ортопедии; e-mail: alex-molokov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-8718-2801.
5. **Яковлева Инна Владимировна**, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики; e-mail: adrenalin21@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-4712-2315.
6. **Жуков Дмитрий Викторович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии; e-mail: zhukdvzhukov@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-4334-217X.

Author information:

1. **Shilov S.N.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathological Physiology; e-mail: newsib54@gmail.com; ORCID ID: 0000-0002-7777-6419; Author ID Scopus: 14066755500.
2. **Berezikova E.N.**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine, e-mail: cardio@enberezikova.ru; ORCID ID: 0000-0002-9630-0213; Author ID Scopus: 26641075000.

3. **Попова А.А.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice; e-mail: annpopova24@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-2645-162X.
4. **Molokov A.V.**, Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics; e-mail: alex-molokov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-8718-2801.
5. **Yakovleva I.V.**, Assistant of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice; e-mail: adrenalin21@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-4712-2315.
6. **Zhukov D.V.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics; e-mail: zhukdvzhukov@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-4334-217X.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025