

СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ

© Князева Л.И.¹, Князева Л.А.¹, Григер З.³, Горяйнов И.И.¹, Прибылов С.А.², Мещерина Н.С.¹,
Степченко М.А.¹, Безгин А.В.¹, Хардикова Е.М.¹, Понкратов В.И.¹, Бобынцев Я.И.¹

¹ Кафедра внутренних болезней № 1, ² кафедра внутренних болезней ФПО
Курсского государственного медицинского университета, Курск; ³ кафедра внутренних болезней,
отделение клинической иммунологии Университета Дебрецена, Дебрецен, Венгрия

E-mail: kafedra_n1@bk.ru

Цель исследования – изучить вклад системы трансмембранных молекул RANKL/OPG в развитие патологической жесткости артериального русла при ревматоидном артите (РА). Больные РА (n=181) были рандомизированы на 4 группы в зависимости от позитивности по РФ/АЦЦП (ревматоидный фактор/антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) и длительности (менее или более двух лет) заболевания. Всем больным выполнены определение сывороточной концентрации остеопротегерина (OPG), лиганда рецептора активации ядерного фактора Каппа (sRANKL) и оценка показателей контурного анализа пульсовой волны. Наибольшее содержание ОПГ определено у больных 1-й группы, концентрация sRANKL с максимальной величиной соотношения RANKL/OPG преобладала у пациентов 4-й группы. При длительном течении РФ/АЦЦП-серопозитивного РА выявлены более существенные повышения артериальной ригидности (увеличение индексов аугментации (AIp), жесткости (SI), отражения (RI)). Результаты корреляционного анализа показали наличие достоверной взаимосвязи между системой трансмембранных молекул RANKL/OPG и показателями жесткости артериального русла при РА.

Ключевые слова: артериальная ригидность, контурный анализ пульсовой волны, маркеры костного метаболизма, остеопротегерин, ревматоидный артрит, sRANKL.

SUBCLINICAL DAMAGE OF LARGE ARTERIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND IMMUNOLOGICAL MARKERS OF BONE METABOLISM

Knyazeva L.I.¹, Knyazeva L.A.¹, Griger Z.³, Goryainov I.I.¹, Pribylov S.A.², Meshcherina N.S.¹, Stepchenko M.A.¹,
Bezgin A.V.¹, Khardikova E.M.¹, Ponkratov V.I.¹, Bobyntsev Ya.I.¹

¹ Department of Internal Diseases N 1, ² Department of Internal Diseases of Post-Graduate Faculty
of Kursk State Medical University, Kursk;

³ Department of Internal Medicine, Division of Clinical Immunology of University of Debrecen, Debrecen, Hungary

The purpose of the study was to determine the contribution of RANKL/OPG transmembrane molecule system into the development of pathological arterial stiffness in rheumatoid arthritis (RA). RA patients (n=181) were randomized into 4 groups based on RF/ACCP (rheumatoid factor/antibodies to cyclic citrullinated peptide) positivity and disease duration (less than or more than 2 years). Serum osteoprotegerin (OPG) and soluble receptor activator of NF- κ B ligand (sRANKL) concentrations, as well as pulse wave contour analysis were evaluated in all patients. The largest OPG level was detected in Group 1 patients; sRANKL concentration with maximal RANKL/OPG ratio was predominant in Group 4 patients. Prolonged course of RF/ACCP-seropositive RA was characterized by more significant arterial rigidity shifts (increases in augmentation (AIp), stiffness (SI), reflection (RI) indices). Correlation analysis revealed the presence of significant relations between the RANKL/OPG transmembrane molecule system and arterial rigidity parameters in RA.

Keywords: arterial stiffness, pulse wave contour analysis, bone metabolism markers, osteoprotegerin, rheumatoid arthritis, sRANKL.

Ревматоидный артрит (РА) является частым и одним из наиболее тяжелых заболеваний человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии. По данным российского эпидемиологического исследования, РА страдают более 700 тысяч человек, что соответствует распространенности РА в большинстве стран. При отсутствии адекватной терапии РА вызывает стойкую потерю трудоспособности у половины пациентов в течение первых 3-5 лет от начала болезни и приводит к существенному сокращению продолжительности их жизни в первую очередь за счет высокого риска

развития коморбидных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых и вторичного остеопороза. Каждое из указанных состояний в отдельности значительно снижает качество жизни пациентов, а их частое сочетание многократно усиливает данный эффект, что оказывает негативное влияние на прогноз [4].

Следует отметить, что раннее развитие РА-ассоциированного атеросклероза достаточно часто возникает у лиц, не имеющих классических факторов сердечно-сосудистого риска (в 30-40% случаев) [5], и в значительной степени определяется активностью заболевания, проводимой тера-

пией, которые также вносят существенный вклад в развитие остеопороза у этой категории больных. У пациентов с остеопорозом имеется более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, чем у лиц со здоровой костной тканью [31]. Исследования последних лет дают основание полагать о наличии корреляции между остеопорозом и атеросклерозом, как параллельно протекающих деструктивных процессах в двух тканях с развитием фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий [1] и повышением риска переломов костей. В пользу общности механизмов свидетельствует обнаружение в артериальной стенке ряда белков-регуляторов процессов костеобразования и костной резорбции. Кроме того, в атеросклеротической бляшке выявлена экспрессия медиаторов костеобразования, структурных белков костной ткани, лиганд-рецепторной системы RANK/RANKL/ОПГ [3]. Несколько проведенных исследований установили важную роль данной цитокиновой системы в атерогенезе [19] и остеопорозе [17]. Было показано, что активация RANKL и связывание с RANK потенцирует активность остеокластов и костную резорбцию с формированием кальцификации сосудов, являющейся одним из морфологических атеросклеротических изменений. Фактически кальцификация сосудов является высокоорганизованным процессом с привлечением клеток дифференцировки матрикса и вторичной оссификации с образованием депозитов гидроксиапатитов [3], что позволяет предположить наличие общих патофизиологических механизмов их формирования.

Кальцификация, или эктопическая минерализация, кровеносных сосудов позиционируется в настоящее время как активный процесс, регулируемый клетками, связанный с оссификацией, и рассматривается в качестве общего сердечно-сосудистого фактора риска, который в 3-4 раза увеличивает смертность и является предиктором коронарной болезни сердца [24]. Кальцификация сосудов снижает эластичность стенки артерий и повышает смертность при артериальной гипертензии (АГ), гипертрофии миокарда, инфаркте миокарда (ИМ), аортальном стенозе [28].

Показано, что кальцификация аорты коррелирует с переломами позвоночника и считается независимым предиктором кардиоваскулярной смерти [9]. Эктопическая минерализация артерий часто сопровождается уменьшением плотности костной ткани или нарушением костного обмена с развитием остеопороза. Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) также ассоциируется с увеличением СРПВпл и утолщением КИМ сонных артерий [20].

Открытие системы RANK/RANKL/ОПГ революционизировали существующие ранее пред-

ставления о патоморфозе остеопороза, остеокластогенеза, регуляции костной резорбции [1]. К настоящему времени известно, что лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/ОПГ – ключевое звено гомеостаза костной ткани, непосредственно регулирующее дифференциацию остеокластов [6]. Также важно отметить появление данных о ее возможном участии в потенцировании атеросклероза, что основывается на свойствах цитокиновой системы рецептора активатора ядерного фактора Каппа-β (RANK), его лиганда RANKL и ОПГ вызывать активацию воспалительного ответа Т-лимфоцитов и дендритных клеток; стимулировать экспрессию хемотаксических протеинов моноцитами; индукцию металлопротеиназной активности гладкомышечных клеток сосудов; повышение протромботической активности [13]. Кроме того эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов продуцируют и экспрессируют все звенья оси RANK/RANKL/ОПГ [8]. При этом надо отметить существующую до настоящего времени дискуссионность механизмов участия системы RANK/RANKL/ОПГ в развитии атерогенеза и повышении риска сердечно-сосудистых осложнений при РА, что во многом определяется инициирующим периодом этого направления исследований, преобладанием в основном экспериментальных данных о возможной общности механизмов атерогенеза и остеопороза, при этом имеющиеся результаты получены в основном при обследовании больных с сахарным диабетом (СД), ОП, при новообразованиях [15, 21].

Приведенные данные определяют актуальность исследования возможной связующей роли системы RANK/RANKL/ОПГ в патоморфозе остеопороза и атеросклероза при РА, что важно не только с позиций уточнения патофизиологических механизмов этих процессов, но и представляют интерес в связи с возможностью разработки общих подходов к их терапии. Поэтому целью исследования явилось изучение вклада системы трансмембранных молекул RANKL/ОПГ в формирование и прогрессирование патологической жесткости артериального русла при РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом КГМУ. От каждого пациента получено информированное согласие.

Характеристика групп на момент включения в исследование (Ме [25Q; 75Q])

Показатели	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=48)	3-я группа (n=44)	4-я группа (n=50)	p
Возраст, лет	39,4 [31,6; 49,1]	34,5 [28,1; 48,5]	38,6 [32,1; 47,8]	40,1 [36,8; 47,3]	0,052
Курение, абс. число	6	4	5	3	0,4
Отягощенный анамнез по АГ, ИБС, СД, абс. число	5	3	3	4	0,6
Общий холестерин, ммоль/л	4,2 [3,7; 5,1]	3,8 [3,6; 5,3]	4,8 [3,1; 5,3]	3,9 [3,6; 5,5]	0,17
ЛПВП, ммоль/л	1,62 [1,30; 1,72]	1,48 [1,23; 1,80]	1,51 [1,40; 1,69]	1,58 [1,20; 1,91]	0,25
ЛПНП, ммоль/л	2,4 [2,29; 3,14]	2,5 [2,1; 3,4]	2,6 [2,18; 2,96]	2,8 [2,1; 3,2]	0,15
Индекс атерогенности, усл. ед.	2,8 [1,6; 3,4]	2,6 [1,7; 3,3]	2,2 [1,3; 3,6]	2,5 [1,9; 3,1]	0,09
Длительность ревматоидного артрита, мес	16,8 [10,9; 22,3]	17,4 [12,6; 20,9]	13,8 [10,1; 18,3]	15,1 [9,3; 21,8]	0,16
ЧБС 28	13,8 [12,3; 17,1]	12,7 [10,1; 16,3]	13,1 [11,3; 15,9]	14,2 [11,9; 17,3]	0,32
ЧПС 28	13,1 [10,2; 15,9]	12,8 [9,8; 14,6]	14,2 [11,3; 15,3]	13,7 [10,1; 16,8]	0,8
Боль по шкале ВАШ, мм	59,2 [51,8; 68,1]	61,3 [48,0; 66,9]	55,7 [50,3; 67,8]	60,4 [51,0; 70,1]	0,22
Утренняя скованность, мин	91,6 [86,4; 142,3]	99,8 [76,81; 128,10]	96,4 [100,8; 132,6]	100,8 [89,8; 124,7]	0,69
DAS 28, баллы	4,4 [4,1; 5,2]	4,2 [3,8; 4,8]	4,3 [3,6; 4,8]	4,3 [3,7; 5,1]	0,84
СОЭ, мм/ч	41,3 [28,3; 48,4]	34,9 [31,6; 48,8]	36,3 [33,8; 51,4]	38,9 [29,3; 46,1]	0,39
СРБ, мг/мл	17,1 [15,3; 27,4]	16,9 [13,9; 28,1]	18,5 [16,7; 26,8]	20,3 [14,6; 25,3]	0,44
R-стадия по Штейнброккеру: I/II/III/IV, абс. число	1/10/9/0	0/7/10/0	1/8/9/0	1/10/11/0	0,56
Функциональный класс: I/II/III/IV, абс. число	4/15/1/0	2/14/1/0	5/11/2/0	5/16/1/0	0,4
МПКТ проксимального участка бедренной кости (BMD)	0,602 [0,557; 0,687]	0,567 [0,521; 0,717]	0,560 [0,542; 0,626]	0,552 [0,518; 0,687]	0,38
T-критерий проксимального участка бедренной кости	-2,17 [-1,53; -2,62]	-2,25 [-1,78; -2,71]	-2,31 [-1,83; -2,58]	-2,28 [-1,33; -2,74]	0,45

Примечание: ЛПВП и ЛПНП – липопротеины высокой и низкой плотности; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, МПКТ – минеральная плотность костной ткани.

В исследовании принял участие 181 больной с достоверным по классификационным критериям ACR (1987) и/или ACR/EULAR (2010) диагнозом РА.

Критериями включения служили: возраст от 18 до 50 лет; длительность ревматоидного анамнеза не более 2 лет; активное течение РА в течение последних 3 мес.; индекс DAS 28 (интегральный показатель активности РА) на момент включения в исследование – 3,2 балла и выше; сохраненная способность к самообслуживанию; использование любых болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП) в течение последних 3 мес. до начала исследования.

Критериями исключения из исследования являлись: низкая активность РА (индекс DAS 28 – менее 3,2 балла); наличие коморбидной кардиоваскулярной патологии (артериальная гипертензия, любые формы ишемической болезни сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, заболевания почек (уровень креатинина – выше 133 мкмоль/л) и печени (уровень АСТ, АЛТ, билирубина, в 3 раза и более превышающие нормальные значения), ожирение (индекс массы тела – более 30 кг/м²); предшествующая терапия глюкокортикоидами (ГК).

Среди обследованных больных было 37 мужчин (20,4%) и 144 женщины (79,6%), т.е. преобладали женщины (1:4). 45,8% больных (n=83) имели ранний РА с длительностью анамнеза болезни менее 2 лет, у 54,2% больных (n=98) длительность РА превышала 2-летний период. У 94 (52%) больных имел место РФ/АЦЦП-серопозитивный вариант РА, у 87 (48%) пациентов – РФ/АЦЦП-серонегативный вариант заболевания.

Внесуставные проявления РА были определены у 134 (74,0%) больных, наиболее часто встречались: ревматоидные узелки – у 84 (46,4%) больных, амиотрофический синдром – у 114 (63%) больных, анемия – у 68 (37,5%) больных, периферическая нейропатия – у 17 (9,3%) больных, капилляриты – у 14 (7,7%) больных и эписклерит имел место у 6 (3,3%) больных. Большинство обследованных больных РА (83,4%) получали в качестве БМАРП метотрексат (15,0–25,0 мг/ неделю). Среди пациентов, включенных в исследование, у 22 (12,1%) больных имел место отягощенный по ССЗ семейный анамнез, при оценке по шкале SCORE 63% и 39% больных имели соответственно умеренный (n=114) или низкий (n=39) КВР. У обследованных пациентов с РА без клинических проявлений ССЗ показатели липидного спектра крови находились в пределах референсных значений, определяемых как нормальные или «целевые».

Все больные РА, включенные в исследование, с учетом длительности заболевания и иммунологического субтипа были разделены на 4 группы: больные с негативным по РФ/АЦЦП (ревматоидный фактор/антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) вариантом РА, длительностью менее 2 лет (n=39), – 1-я группа; больные с негативным по РФ/АЦЦП вариантом РА, длительностью более 2 лет (n=48), – 2-я группа; больные с позитивным по РФ/АЦЦП вариантом РА, длительностью менее 2 лет (n=44), – 3-я группа; больные с позитивным по РФ/АЦЦП вариантом РА, длительностью более 2 лет (n=50), – 4-я группа. Характеристика групп представлена в таблице 1.

Группу контроля составили 46 клинически здоровых лиц в возрасте 38,6 [32,1; 47,8] лет (из них 39 женщин (84,7%) и 7 мужчин (15,3%).

В ходе исследования у больных РА иммуноферментным методом оценивали уровень IgM РФ и АЦЦП («ORGEnTec Diagnostika», Германия). Содержание трансмембранных белков: остеопротегерина (ОПГ) и sRANKL в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа («Bender Med Systems» и «Biomedica», Австрия).

Всем больным была выполнена двуэнергетическая рентгеновская абсорбциometрия (DEXA) на аппарате CHALLENGER Optima Series (производитель «DMS», Франция; Ver: 1.7.6) с оценкой минеральной плотности костной ткани (МПКТ) (BMD) и Т-критерия в проксимальном отделе бедра.

Исследование региональной артериальной жесткости включало оценку контурного анализа пульсовой волны на аппарате «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия) в соответствии с требованиями по подготовке испытуемого и процедуре проведения тестов [2]. При контурном анализе пульсовой волны оценивались следующие параметры: индекс жесткости (SI, stiffness index), индекс отражения (RI, reflection index), индекс аугментации (Alp, augmentation index), центральное систолическое давление – прогноз (Spa, Systolic Pressure Aortic – prognosis).

Статистическую обработку цифровых данных выполняли с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Характер распределения вариант определялся по критерию Колмогорова–Смирнова, равенство генеральных дисперсий контролировали с помощью F-критерия Фишера. Полученные результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25Q; 75Q). Для установления значимости различий между группами применяли непараметрический дисперсионный анализ (ANOVA) по критериям Крускала–Уоллиса (для независимых групп) и Вилкоксона (для зави-

симальных групп). Анализ взаимосвязи между изучаемыми параметрами осуществляли с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена (ρ). Во всех процедурах статистического анализа за критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено определение содержания sRANKL и ОПГ в сыворотке крови больных с различными клинико-иммунологическими вариантами РА, выявившее повышение их уровня в сравнении с контролем ($p=0,001$). В 1-й группе уровень ОПГ

был в среднем в 3,6 раза ($p=0,005$) выше контроля и в 2,1 раза ($p=0,01$), чем у больных 2-й группы (рис. 1).

У больных 2-й группы концентрация sRANKL более чем в 9 раз ($p=0,001$) превышала значение контроля и на 30,6% ($p=0,01$) – его величину у больных 1-й группы.

При этом концентрация ОПГ в сыворотке крови больных 3-й группы была выше более чем в 3 раза ($p=0,001$), чем в контрольной группе. По мере прогрессирования длительности РА отмечалось уменьшение содержания ОПГ, которое в 4-й группе было ниже на 42% ($p=0,03$), чем у больных 3-й группы (рис. 2).

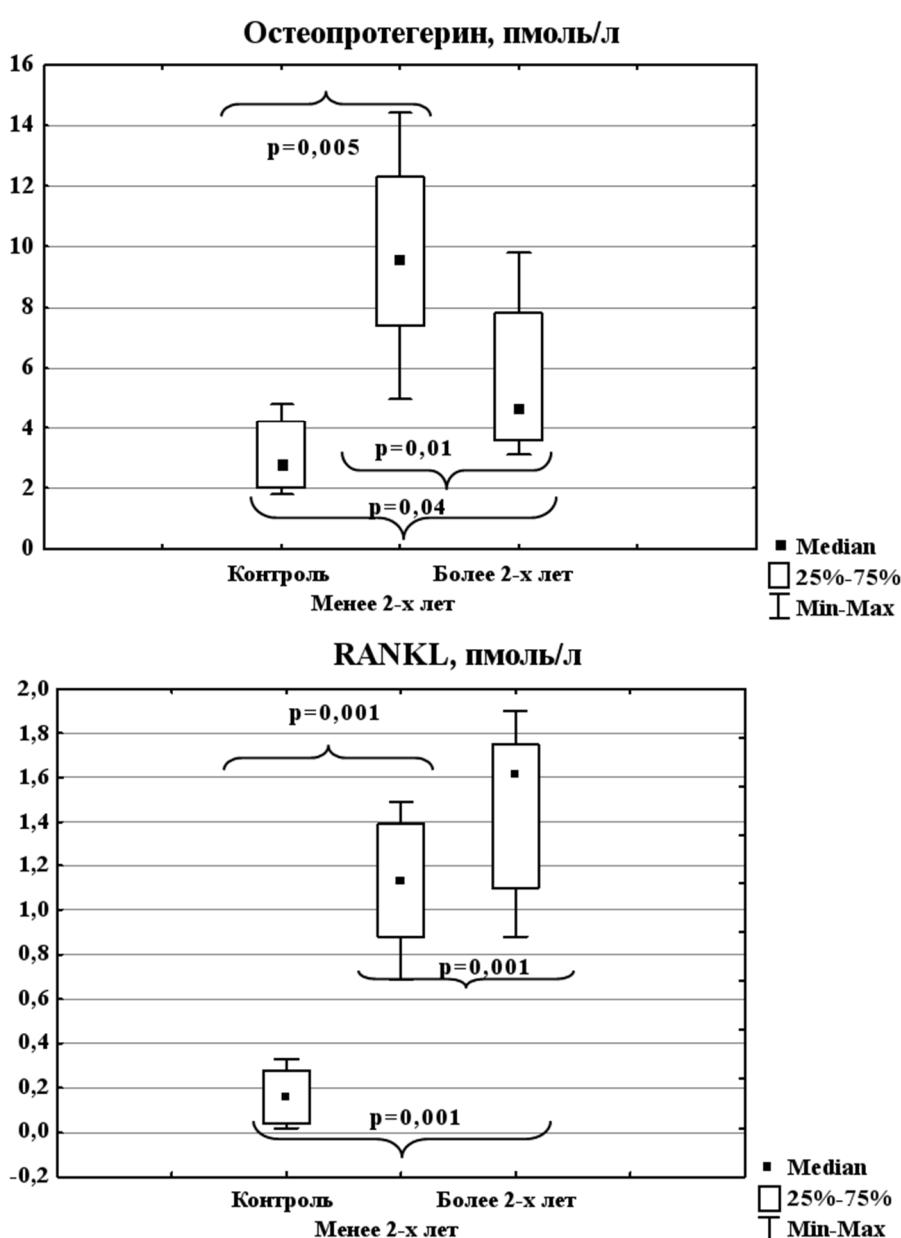


Рис. 1. Содержание остеопротегерина и sRANKL в сыворотке крови больных с РФ/АЦЦП-серонегативным РА (1-я и 2-я группы).

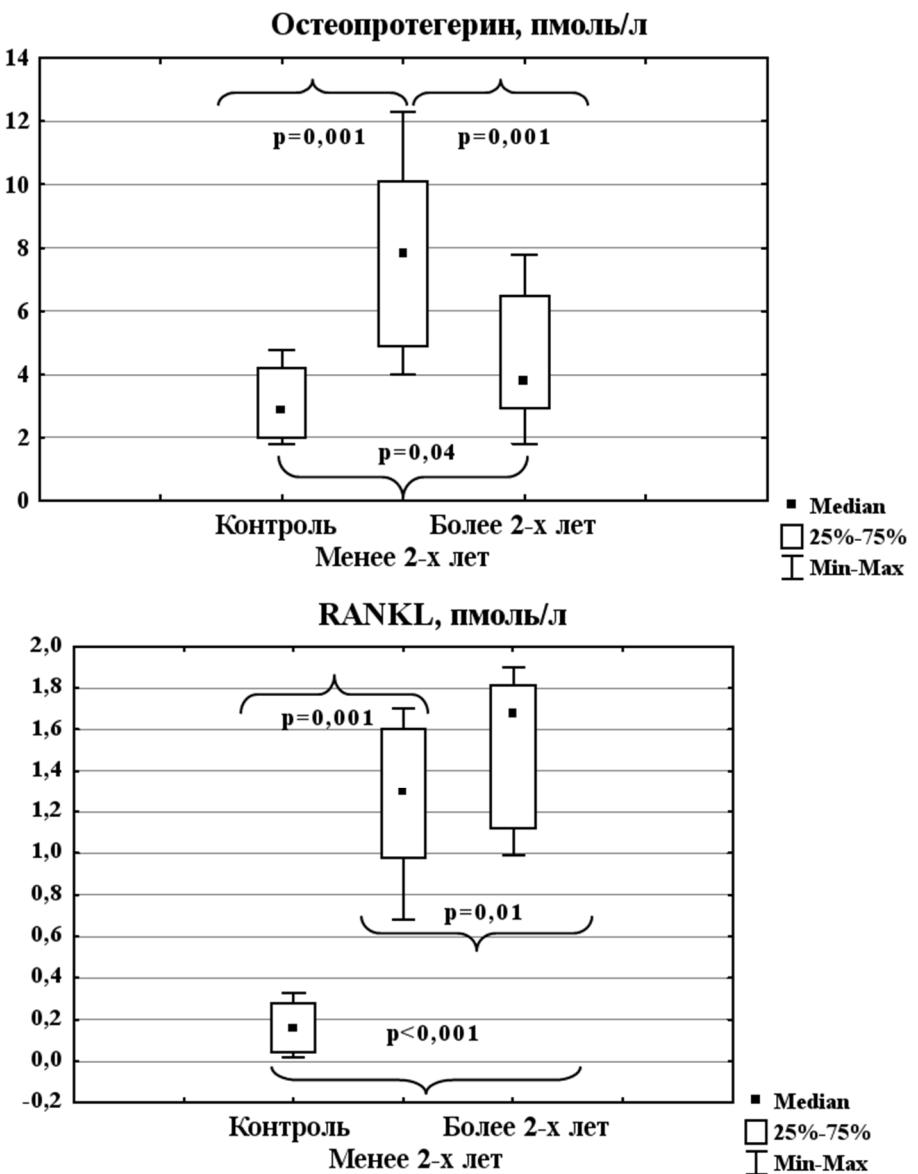


Рис. 2. Уровень остеопротегерина и sRANKL в сыворотке крови больных с РФ/АЦЦП-серопозитивным РА (3-я и 4-я группы).

Важно отметить, что в 4-й группе уровень sRANKL более чем в 10 раз ($p<0,001$) превышал значение контроля и на 38,2% ($p=0,01$) – показатель у больных 3-й группы и на 18,6% ($p=0,01$) – его величину во 2-й группе больных РА. В то же время содержание ОПГ у обследованного контингента имело обратную тенденцию, в 1-й группе его уровень в среднем в 1,3 раза ($p=0,026$) был выше, чем в 3-й группе.

С учетом полученных к настоящему времени данных о высокой предикторной роли соотношения sRANKL/ОПГ в развитии патологических процессов, проявляющихся нарушением ремоделирования костной ткани, таких как остеопороз, артрит и др. [11], была проведена его оценка в зависимости от клинико-иммунологических особенностей заболевания.

Анализ соотношения RANKL/OPG показал наибольшее его значение – $0,29\pm0,04$ ($p=0,048$) в 4-й группе, которое примерно в 2 раза ($p=0,03$) и в 1,4 раза ($p=0,04$) было выше, чем у больных 3-й группы и 2-й группы соответственно.

Для выявления потенциальных детерминант ремоделирования костной ткани проведен корреляционный анализ, который установил наличие положительных связей между сывороточным уровнем sRANKL и длительностью РА ($r=0,68$, $p<0,001$ соответственно), уровнем РФ и АЦЦП ($r=0,56$, $p=0,048$; $r=0,62$, $p=0,01$ соответственно), также величиной Т-критерия проксимального участка бедренной кости и МПКТ проксимального участка бедренной кости (BMD) ($r=0,63$, $p=0,004$; $r=0,55$, $p=0,001$ соответственно). Обратная зависимость определена между содержанием ОПГ и концентрацией РФ и АЦЦП ($r=-0,49$,

p=0,03 и r=-0,52, p=0,025 соответственно), значениями Т-критерия проксимального участка бедренной кости (r=0,62, p=0,01).

Таким образом, наши исследования выявили изменения в системе трансмембранных молекул RANKL/ОПГ у всех обследованных больных РА, что во многом может быть связано с активностью паннуса, клетки которого (прежде всего синовиоциты В, т.е. фибробласты) обладают способностью к агрессивному росту и являются продуцентами целого ряда воспалительных медиаторов и факторов роста, поддерживающих и активирующих иммунное воспаление. В первую очередь это касается гиперпродукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), потенцирующих гиперэкспрессию RANKL, определяющую прогрессирование процессов эрозирования костной ткани и ОП. ОПГ, продуцируемый остеобластами, является естественным антагонистом RANKL, препятствующим его взаимодействию с RANK, в результате чего разрушение костей остеокластами тормозится. Поэтому соотношение в системе трансмембранных молекул RANKL/ОПГ рассматривается в качестве одного из основных механизмов развития и прогрессирования костно-деструктивных процессов в суставах, ремоделирования костной ткани при РА [25].

Установленное в нашей работе преимущественное увеличение содержания ОПГ в сыворотке крови можно рассматривать как компенсаторное, направленное на нивелирование активности RANKL, на ранних стадиях РА. У больных с длительным анамнезом заболевания выявлено преобладание гиперпродукции RANKL, в большей степени при серопозитивном варианте РА. Сдвиг соотношения RANKL/ОПГ в сторону RANKL сопровождается прогрессированием костной деструкции и отражает особенности патофизиологических механизмов течения РА. Считают также, что высокий уровень sRANKL приводит к повышению соотношения RANKL/ОПГ, направляя гладкомышечные клетки сосудов по пути остеобластической дифференциации [1]. Надо при этом отметить, что в исследовании Lieb W. et al. не было обнаружено достоверной связи между уровнем RANKL и КВЗ [18]. Известно, что данные цитокины экспрессируются в костном мозге и определяют дифференциацию предшественников остеокластов в остеокласты [15], кроме того, было показано, что ОПГ и RANKL также продукцируются атеросклеротической бляшкой. Кроме того, в наблюдательном исследовании указывается, что повышение уровня ОПГ ассоциируется с развитием и тяжестью течения коронарной и цереброваскулярной болезней, периферического атеросклероза, у больных ОКС, наличием коронарных бляшек и бляшек в сонных артериях [10].

Повышение уровня ОПГ обсуждается как предиктор роста бляшки у женщин в общей популяции [30]. Авторы при этом полагают, что содержание ОПГ можно рассматривать в качестве нового маркера для скрининга КВР. Однако существует и другое мнение об участии ОПГ в атерогенезе, подчеркивается, что ОПГ не является маркером КВР, а его значимость определяется в качестве медиатора активности системы RANK/RANKL/ОПГ. В этой связи ОПГ предлагаются сравнивать с СРБ, отражающим активность воспаления при атеросклерозе [29]. Вместе с тем в исследованиях Caidahl K. et al. показано, что RANK/RANKL играет важную роль в инициации кальцификации сосудов, а ОПГ ее ингибирует [7]. В то же время, по мнению Lieb W. et al. отсутствует связь между уровнем RANKL и КВЗ [18]. Более того, было показано, что генетически обусловленное снижение уровня ОПГ у мышей обладает антиатерогенным влиянием, что находится в противоречии с мнением других исследователей. Это дает основание полагать, что обсуждаемый маркер КВЗ (ОПГ) не является предиктором атеросклероза, но может быть стабильным маркером механизмов, вовлеченных в атерогенез.

Предварительный и достаточно противоречивый характер результатов исследований по изучению активности цитокиновой системы RANK/RANKL/ОПГ в качестве связующего звена, регулирующего ремоделирование костной ткани и кальцификацию сосудистой стенки – маркера повышения риска КВЗ, явился основанием для определения региональной жесткости сосудов эластического и мышечного типа у больных РА.

В ходе проведенного контурного анализа пульсовой волны у всех больных как с серопозитивным, так и с серонегативным по РФ/АЦЦП вариантом РА в сравнении с контролем наблюдалось статистически значимое повышение индекса AIP, который имел положительные значения и нарастал с длительностью заболевания (табл. 2). При этом следует отметить, что среднегрупповые значения AIP у больных 4-й группы были выше, чем во 2-й группе, в среднем в 1,6 раза (p=0,036).

Оценка индекса жесткости (SI) артериального русла также выявила его статистически значимое увеличение у всех больных РА по сравнению с контролем. Изучение индекса SI у больных с различной длительностью РФ/АЦЦП-серонегативного РА не установило статистически значимых различий в сравниваемых группах. Что же касается оценки индекса SI при серопозитивном по РФ/АЦЦП варианте РА, то у больных в 4-й группе данный показатель в среднем был на 11,2% (p=0,022) выше, чем во 2-й группе.

Таблица 2

Параметры контурного анализа пульсовой волны у больных РА (Me [25Q; 75Q])

Показатель	Контроль (n=46)	Больные РА (n=181)					Значение p
		1-я группа (n=39)	2-я группа (n=48)	3-я группа (n=44)	4-я группа (n=50)		
		1	2	3	4	5	
AIp, %	-12,1 [6,8;-18,6]	9,8 [15,7;-2,15]	14,45 [6,1;17,5]	15,6 [22,1;-2,4]	19,4 [15,8;38,1]		$p_{1-2}=0,018$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,036$ $p_{1-4}=0,002$ $p_{1-5}=0,001$ $p_{4-5}=0,032$
SI, м/с	6,7 [5,9;8,2]	8,1 [7,4;9,1]	8,5 [8,1;9,4]	8,5 [7,8;9,6]	9,1 [8,1;9,6]		$p_{1-2}=0,007$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,068$ $p_{1-4}=0,007$ $p_{1-5}=0,001$ $p_{4-5}=0,022$
RI, %	25,6 [20,8;36,9]	29,9 [21,8;35,1]	45,7 [39,5;54,3]	33,5 [27,7;43,5]	62,0 [43,9;74,3]		$p_{1-2}=0,068$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,04$ $p_{1-4}=0,048$ $p_{1-5}=0,002$ $p_{4-5}=0,001$
SPa, мм рт. ст.	118 [105;123]	125 [121;130]	122 [118;130]	125 [121;130]	126 [118;130]		NS

Было также определено, что в 1-й и 2-й группах индекс SI в среднем был ниже на 12,2% ($p=0,048$), чем в 3-й группе, и на 14,6% ($p=0,016$) в сравнении с его значением у больных 4-й группы.

При этом необходимо подчеркнуть, что у обследованных нами больных РА увеличение индекса SI не зависело от показателя SPa, отражающего уровень артериального давления в проксимальном отделе аорты и брахиоцефальных сосудах. Величина SPa у обследованных нами больных РА не имела статистически значимых межгрупповых отличий.

Анализ индекса отражения (RI) показал его увеличение у больных с 2-й группы в среднем в 1,7 раза ($p=0,01$) и в 1,5 раза ($p=0,04$) по сравнению с контролем и показателем 1-й группы соответственно. В 3-й группе индекс RI в среднем был в 1,3 раза ($p=0,048$) выше контроля, однако в 1,8 раза ($p=0,001$) ниже данного показателя у пациентов 4-й группы.

Следует отметить, что в отличие от индекса жесткости, характеризующего структурно-функциональное состояние крупных резистивных сосудов, таких, как аорта и ее ветви, индекс RI отражает тонус мелких мышечных артерий и определяет наличие спазма, являющегося важным компонентом патогенеза ССЗ [2].

Таким образом, результаты исследований нами параметров структурно-функционального состояния артериального русла демонстрируют повышение жесткости сосудистой стенки у больных РА, проявляющееся увеличением индексов аугментации (AIp) и жесткости (SI), уже на ранних этапах развития заболевания (длительность менее 2 лет). Вместе с тем выявлено, что артериальная ригидность и тонус мелких мышечных артерий в большей степени увеличены у больных серопозитивным по РФ/АЦЦП варианте РА с более длительным анамнезом болезни (более 2 лет).

В нашей работе установлено наличие прямых корреляционных связей между индексами AIp, SI и длительностью РА ($r=0,53$, $p=0,01$ и $r=0,49$, $p=0,04$ соответственно), также индексами AIp, SI, RI и уровнем РФ ($r=0,56$, $p=0,01$; $r=0,68$, $p=0,04$ и $r=0,42$, $p=0,035$ соответственно), концентрацией АЦЦП ($r=0,48$, $p=0,03$; $r=0,62$, $p=0,018$; $r=0,48$, $p=0,044$ соответственно). Кроме того определены корреляционные зависимости между индексами AIp, SI, RI и величиной Т-критерия проксимального участка бедренной кости ($r=0,52$, $p=0,01$; $r=0,58$, $p=0,001$ и $r=0,48$, $p=0,01$ соответственно), МПКТ проксимального участка бедренной кости (BMD) ($r=0,58$, $p=0,001$; $r=0,62$, $p=0,01$ и $r=0,44$, $p=0,01$ соответственно), что отражает значимость тяжести заболевания и процессов ремоделирова-

ния костной ткани в качестве механизмов повышения жесткости сосудистой стенки при РА.

Принимая во внимание, что в настоящее время компоненты цитокиновой системы RANK/RANKL/ОПГ обсуждаются в качестве общего механизма костного и сосудистого ремоделирования [26], для установления взаимосвязи между данными показателями и структурно-функциональными параметрами сосудистой стенки у больных РА проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициентов частной корреляции под контролем таких факторов, как длительность заболевания и серопозитивность по РФ/АЦЦП. Установлено наличие прямых связей между sRANKL и индексами Alp, SI и RI ($r=0,54$, $p<0,01$, $r=0,58$, $p<0,001$ и $r=0,39$, $p<0,01$ соответственно) при внесении «поправки» на длительность заболевания и серопозитивность по РФ/АЦЦП. Также выявлены связи между сывороточным уровнем ОПГ и индексами Alp, SI, RI максимально значимые коэффициенты корреляции определены только при внесении «поправки» на длительность РА, составившие: $r= -0,46$, $p<0,05$, $r= -0,63$, $p<0,001$ и $r= -0,34$, $p<0,05$, соответственно.

С учетом обсуждаемой индикаторной роли соотношения RANKL/ОПГ в процессах кальцификации сосудистой стенки [10] проведена оценка его взаимосвязи с параметрами контурного анализа пульсовой волны. Наиболее сильная взаимосвязь выявлена после внесения «поправки» на длительность заболевания и серопозитивность по РФ/АЦЦП, коэффициенты корреляции между соотношением RANKL/ОПГ и индексами Alp, SI, RI составили $r=0,52$, $p<0,01$, $r=0,64$, $p<0,001$ и $r=0,46$, $p<0,01$ соответственно.

Известно, что ОПГ экспрессируется остеобластами, эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками меди артерий и вен, клетками сердца, почек, печени и является специфическим рецептором-«ловушкой» для рецепторного лиганда ядерного фактора транскрипции каппа-бета (RANKL) [16], ингибитирует его эффекты, предотвращает развитие остеокластов и резорбции костной ткани [22]. Синтез и высвобождение RANKL, также как и ОПГ, осуществляется клетками эндотелия под влиянием воспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-17, ФНО- α и др.), под воздействием которых уровень sRANKL в сосудистом русле повышается, экспрессия ОПГ, напротив, под их влиянием существенно снижается [32]. В свою очередь, наличие высокого системного уровня RANKL препятствует связи со своим рецептором RANK, что инициирует остеобластическую деформацию гладкомышечных клеток сосудов с акселерированной минерализацией матрикса и формированием в дальнейшем

кальцификации меди артерий [21]. При этом специфический рецептор-«ловушка» для RANKL, ОПГ подавляет остеобластическую дифференацию гладкомышечных клеток. ОПГ функционально – рецептор-«ловушка», блокирующий связь между RANK и его лигандом RANKL, что приводит к угнетению его активности и предотвращению потери костной массы. В эксперименте были показаны свойства ОПГ уменьшать развитие кальцификации меди крупных сосудов [29].

В дополнение надо отметить, что ОПГ оказывает модулирующие влияние на активность RANKL, который, в свою очередь, определяет вариабельность действия ОПГ и его деградацию [32]. Дисбаланс в соотношении RANKL/ОПГ вызывает развитие потери костной массы, ремоделирование костей, также эта система цитокинов вовлечена в процессы регуляции иммунной системы, формирование ремоделирования сосудов [1].

Следует подчеркнуть, что сосудистая кальцификация развивается при атеросклерозе и различных КВЗ. Депозиты кальция могут определяться без утолщения комплекса интима-медиа на ранней стадии заболевания и только на поздней стадии последняя содержит циркулярные отложения минералов. Атеросклеротическая кальцификация интимы включает образование бляшки в стенке крупных сосудов и лежит в основе развития КВЗ [12], также является наиболее частой формой кальцифицирующей васкулопатии, развивающейся наиболее рано, не позднее второй декады жизни, сразу после образования липидного пятна [33], что определяет ее значимость в качестве мишени для разработки методов терапевтической коррекции. Предыдущие исследования показали наличие сложных ключевых механизмов развития сосудистой кальцификации, как составляющей механизмов ремоделирования артериального русла, прогрессирования атеросклероза [1]. Поэтому в настоящее время одним из наиболее перспективных направлений в изучении биологии сосудов является система RANK/RANKL/ОПГ, играющая центральную роль в развитии остеопороза и предположительно сосудистой жесткости [23]. Полагают, что RANKL и его антагонист ОПГ представляют важную систему цитокинов в биологии сосудов, поскольку защита от минерализации сосудистой стенки может быть достигнута путем модуляции экспрессии ОПГ и RANKL и снижением активности остеокластов [1]. Полученные факты позволяют предполагать наличие центральных патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития параллельно протекающих процессов вторичного остеопороза с потерей костной массы и отложением в сосудах веществ костной ткани при РА. Таким образом,

ОПГ и RANKL оказывают различное влияние на клетки сосудов и костной ткани. ОПГ обладает протективным действием на стенки сосудов, заключающимся в регулировании процессов апоптоза, иммунного ответа [14]. RANKL при этом обладает резорбтивным эффектом на костную ткань и вызывает кальцификацию в гладкомышечных клетках артерий, потенцируя ремоделирование артериального русла с увеличением риска кардиоваскулярных осложнений [27].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют в пользу существующего предположения о патогенетической общности изменений в системе трансмембранных молекул RANKL/ОПГ в развитии резорбции костной ткани, прогрессировании патологической жесткости артериального русла при РА, что способствует инициации обсуждения и разработки дифференцированных терапевтических подходов к коррекции выявленных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Долженко А., Рихтер Т., Сагаловски С. Кальцификация сосудов, атеросклероз и потеря костной массы (остеопороз): новые патофизиологические механизмы и перспективы развития медикаментозной терапии // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 4. – С. 513-534. – DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-513-534. [Dolzhenko A., Richter T., Sagalovsky S. Vascular calcification, atherosclerosis and bone loss (osteoporosis): new pathophysiological mechanisms and future perspectives for pharmacological therapy. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2016; 44 (4): 513-534 (in Russ.)].
2. Парфёнов А.С. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний // Мир измерений. – 2008. – № 6. – С. 74-82. [Parfyonov A.S. Express-diagnosis of cardiovascular diseases. Mir izmereniy. 2008; (6): 74-82 (in Russ.)].
3. Саранчина Ю.В., Килина О.Ю., Дутова С.В., Польща Н.Г., Ханарин Н.В., Кулакова Т.С. Методы изучения клеточного и молекулярного состава атеросклеротических бляшек: обзор литературы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 95-101. – DOI:10.15829/1728-8800-2017-5-95-101. [Saranchina Yu.V., Kilina O.Yu., Dutova S.V., Polshcha N.G., Khanarin N.V., Kulakova T.S. Methods for cellular and molecular compound of atherosclerotic plaques assessment: literary review. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2017; 16 (5): 95-101 (in Russ.)].
4. Скрипникова И.А., Алиханова Н.А., Абирова Э.С. Общие патогенетические механизмы атеросклероза и остеопороза: эластичность артериальной стенки и минеральная плотность кости в зависимости от некоторых параметров репликативного клеточного старения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 83-93. – DOI: 10.15829/1728-8800-2014-5-83-93. [Skripnikova I.A., Alikhanova N.A., Abirova E.S. Common pathogenetic mechanisms of atherosclerosis and osteoporosis: elasticity of arterial wall and mineral density of the bone according to some parameters of replication cell ageing. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2014; 13 (5): 83-93 (in Russ.)].
5. Alemao E., Cawston H., Bourhis F. Cardiovascular risk factor management in patients with RA compared to matched non-RA patients // Rheumatology. – 2016. – Vol. 55, N 5. – P. 809-816.
6. Boyce B.F., Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling // Arch. Biochem. Biophys. – 2008. – Vol. 473, N 2. – P. 139-146.
7. Caidehl K., Ueland T., Aukrust P. Osteoprotegerin: a biomarker with many faces // Atheroscler Thromb Vasc Biol. – 2010. – Vol. 30, N 9. – С. 1684-1686. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.208843.
8. Collin-Osdoby P. Regulation of Vascular Calcification by Osteoclast Regulatory Factors RANKL and Osteoprotegerin // Circ. Res. – 2004. – Vol. 95, N 11. – P. 1046-1057. – DOI: 10.1161/01.res.0000149165.99974.12.
9. Crepaldi G., Maggi S. Epidemiologic link between osteoporosis and cardiovascular disease // J. Endocrinol. Invest. – 2009. – Vol. 32, N 4 (Suppl). – P. 2-5.
10. Demer L.L., Tintut J. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease // Circulation. – 2008. – Vol. 117, N 22. – P. 2938-2948. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743161.
11. Hofbauer L.C., Kuhne C.A., Viereck V. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases // J Musculoskelet Neuronal Interact. – 2004. – Vol. 4, N 3. – P. 268-275.
12. Kanwar S.S., Stone G.W., Singh M. Acute coronary syndromes without coronary plaque rupture // Nat. Rev. Cardiol. – 2016. – Vol. 13, N 5. – P. 257-265. – DOI: 10.1038/nrcardio.2016.19.
13. Kapelouzon A., Tsourelis L., Kaklamanis L., Kostakis A., Cokkinos D.V. Serum and tissue biomarkers in aortic stenosis // Global. Cardiol. Sci. Pract. – 2015. – N 4. – P. 49. DOI: 10.5339/gcsp.2015.49. eCollection 2015.
14. Kiechl S., Schett G., Wenning G. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2175-2180. – DOI: 10.1161/01.CIR.0000127957.43874.BB.
15. Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Timofeev Y.S. Osteoprotegerin (OPG) – receptor activator of NF- κ B (RANK) – RANK ligand (RANKL) signaling system components and pro-inflammatory cytokines in blood serum of patients with primary bone neoplasms. Proceedings of 3rd International Conference on Predictive, Preventive and Personalized Medicine & Molecular Diagnostics, Sept. 01–03, 2015, Valencia, Spain // J. Pharmacogenomics Pharmacoproteomics. – 2015. – N 2. – P. 71.
16. Labovsky V., Vallone V.B., Martinez L.M., Otaegui J., Chasseing N.A. Expression of osteoprotegerin, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand,

- stromal cell-derived factor-1 and their receptors in epithelial metastatic breast cancer cell lines // Cancer Cell Internat. – 2012. – Vol. 12, N 1. – P. 29. – DOI: 10.1186/1475-2867-12-29.
17. Langdahl B.L. New treatment of osteoporosis // Osteoporos Sarcopenia. – 2015. – Vol. 1, N 1. – P. 4-21. – DOI: 10.1016/J.AFOS.2015.07.007.
 18. Lieb W., Gona P., Larson M.G., Massaro J.M., Lipinska I., Keaney J.F., Rong J., Corey D., Hoffmann U., Fox C.S., Vasan R.S., Benjamin E.J., O'Donnell C.J., Kathiresan S. Biomarkers of the osteoprotegerin pathway: clinical correlates, subclinical disease, incident cardiovascular disease, and mortality // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2010. – Vol. 30, N 9. – P. 1849-1854. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.199661.
 19. Lutgens S.P., Cleutjens K.B., Daemen M.J., Heeman S. Cathepsin cysteine proteases in cardiovascular disease // FASEB J. – 2007. – Vol. 21, N 12. – P. 3029-3041. – DOI: 10.1096/fj.06-7924com.
 20. Mikumo M., Okano H., Yoshikata R., Ishitani K., Ohta H. Association between lumbar bone mineral density and vascular stiffness as assessed by pulse wave velocity in postmenopausal women // J. Bone Miner. Metab. – 2009. – N 27. – P. 89-94. – DOI: 10.1007/s00774-008-0014.
 21. Ndip A., Williams A., Jude E.B., Serracino-Inglott F., Richardson S., Smyth J.V., Boulton A.J.M., Alexander M.Y. The RANKL/RANK/OPG signaling pathway mediates medial arterial calcification in diabetic Charcot neuroarthropathy // Diabetes. – 2011. – Vol. 60, N 8. – P. 2187-2196. – DOI: 10.2337/db10-1220.
 22. Nelson C.A., Warren J.T., Wang M. W-H., Teitelbaum S.L., Fremont D.H. RANKL employs distinct binding modes to engage RANK and the osteoprotegerin decoy receptor // Structure. – 2012. – Vol. 20, N 11. – P. 1971-1982. – DOI: 10.1016/j.str.2012.08.030.
 23. Papadopoulou A.E., Klonaris C.N., Theocharis S.E. Role of OPG/RANKL/RANK axis on the vasculature // Histol. Histopathol. – 2008. – Vol. 23, N 4. – P. 497-506.
 24. Periard D., Folly A., Meyer M.A. Aortic calcification and risk of osteoporotic fractures // Rev. Med. Suisse. – 2010. – Vol. 271, N 6. – P. 2200-2203.
 25. Pettit A.R., Walsh N.C., Manning C., Goldring S.R., Gravallese E.M. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). – 2006. – N 45. – P. 1068-1076.
 26. Sattler A.M., Schoppet M., Schaefer J.R., Hofbauer L.C. Novel aspects on RANK ligand and osteoprotegerin in osteoporosis and vascular disease // Calcif. Tissue Int. – 2004. – N 74. – P. 103-106.
 27. Schoppet M., Preissner K.T., Hofbauer L.C. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2002. – Vol. 22, N 4. – P. 549-553.
 28. Tabas I., Garcia-Cardena G., Owens G.K. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis // J. Cell. Biol. – 2015. – Vol. 209, N 1. – P. 13-22. – DOI: 10.1083/jcb.201412052.
 29. Van Compenhout A., Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis // Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 204, N 2. – P. 321-329. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.033.
 30. Vik A., Mathiesen E.B., Brox J., Wilsgaard T., Njølstad I., Jørgensen L., Hansen J-B. Serum osteoprotegerin is a predictor for incident cardiovascular disease, and mortality in a general population: the Tromsø Study // J. Thromb. Haemostatic. – 2011. – Vol. 9, N 4. – P. 638-644. – DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04222.x.
 31. Wattanakit K., Folsom A.R., Chambless L.E., Nieto F.J. Risk factors for cardiovascular event recurrence in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // Am. Heart J. – 2005. – Vol. 149, N 4. – P. 606-612.
 32. Wright H.L., McCarthy H.S., Middleton J., Marshall M.I. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease // Curr. Rev. Musculoskeletal Med. – 2009. – Vol. 2, N 1. – P. 56-64. – DOI: 10.1007/s12178-009-9046-7.
 33. Zhu D., Mackenzie N.C., Farguharson C., MacRoe V.E. Mechanisms and clinical consequences of vascular calcification // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2012. – Vol. 3, N 1. – P. 95-110. – DOI: 10.3389/fendo.2012.00095.