

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, Харди́кова Е.М.¹, Понкратов В.И.¹, Бобынцев Я.И.¹

¹ Кафедра внутренних болезней № 1, ² кафедра внутренних болезней ФПО
Курского 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/ОПГ в развитие патологической жесткости артериального русла при ревматоидном артрите (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 (ОПГ), 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/ОПГ 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/ОПГ 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-κB 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 иницирующим 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 костей [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 Хельсинкской 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 (Me [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: остеопонтегерина (ОПГ) и sRANKL в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа («Bender Med Systems» и «Biomedica», Австрия).

Всем больным была выполнена двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (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-

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И 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).

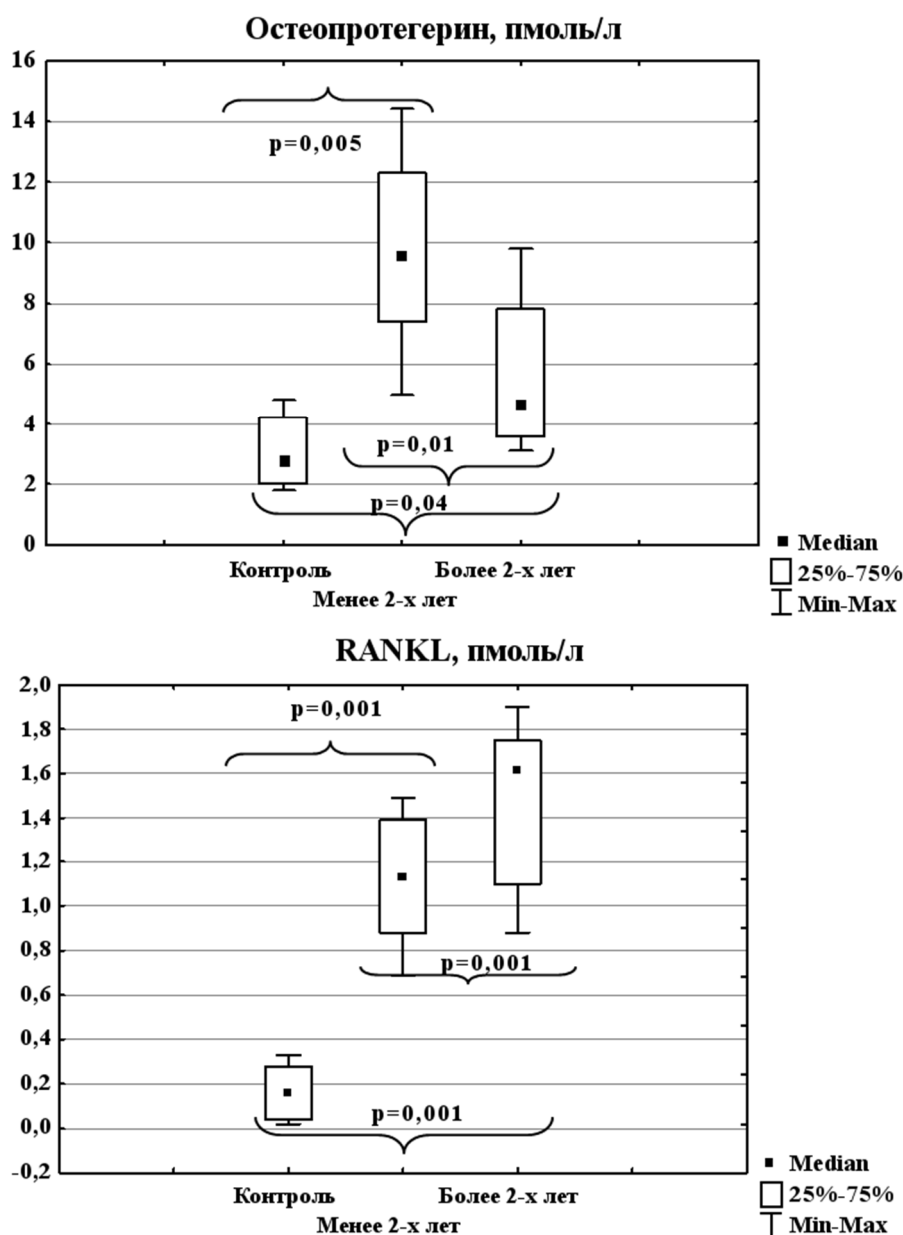


Рис. 1. Содержание остеопротегерина и sRANKL в сыворотке крови больных с РФ/АЦЦП-серонегативным РА (1-я и 2-я группы).

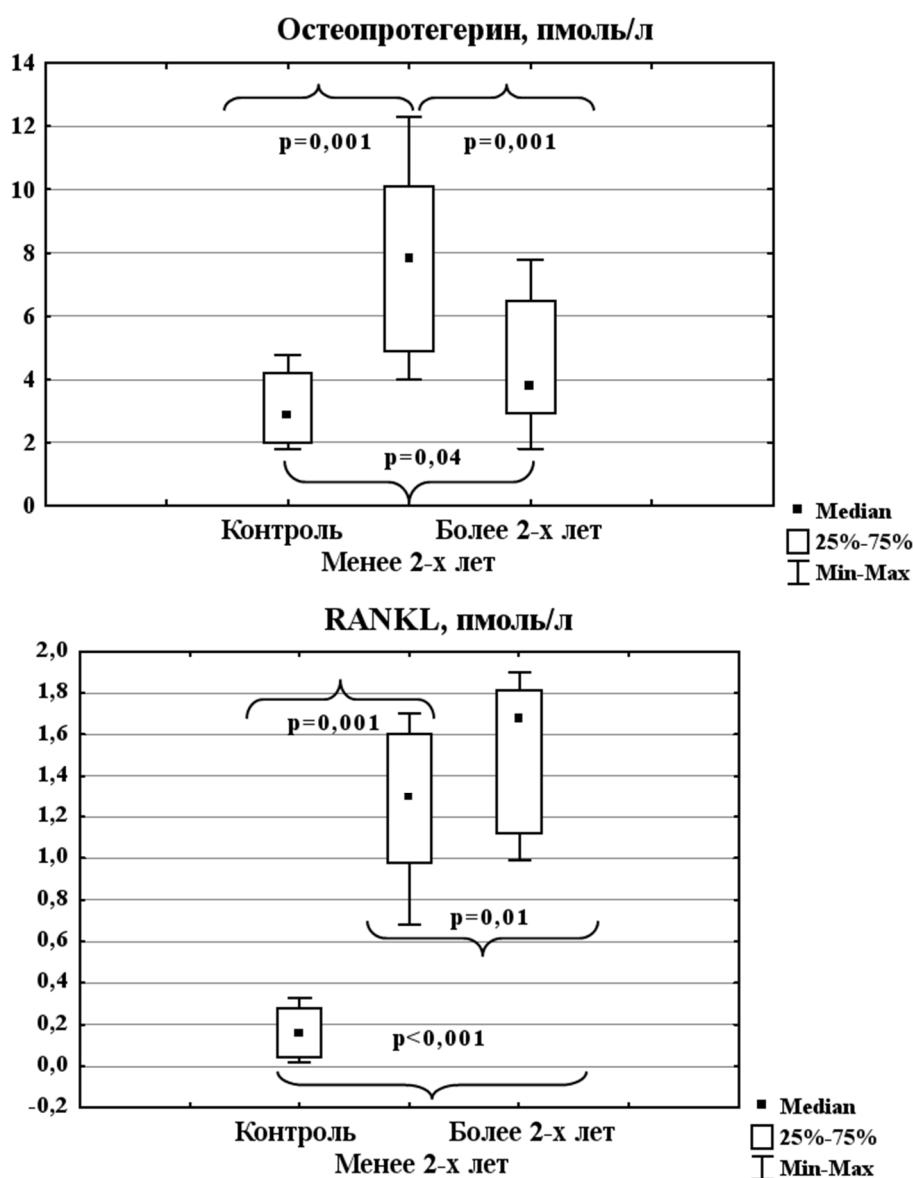


Рис. 2. Уровень остеопротегерина и sRANKL в сыворотке крови больных с РФ/АЦЦП-серопозитивным РА (3-я и 4-я группы).

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/ОПГ показал наибольшее его значение – $0,29 \pm 0,04$ ($p = 0,048$) 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 ($t=0,62$, $p=0,01$).

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 продуцируются атеросклеротической бляшкой. Кроме того, в наблюдательном исследовании указывается, что повышение уровня ОПГ ассоциируется с развитием и тяжестью течения коронарной и цереброваскулярной болезнью, 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 предлагают 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 A_{Pr} , который имел положительные значения и нарастал с длительностью заболевания (табл. 2). При этом следует отметить, что среднегрупповые значения A_{Pr} 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 группы данный показатель в среднем был на 11,2% ($p=0,022$) выше, чем во 2-й группе.

Параметры контурного анализа пульсовой волны у больных РА (Ме [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	
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 исследованных 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 AIp, 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 AIp, 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 AIp, 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], ингибирует 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 дифференциацию 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 модулирующее 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-diagnostics of cardiovascular diseases. Mir izmereniy. 2008; (6): 74-82 (in Russ.)].
3. Саранчина Ю.В., Килина О.Ю., Дутова С.В., Польша 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., Абилова 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. Caidahl K., Ueland T., Aukrust P. Osteoprotegerin: a biomarker with many faces // Atheroscler Thromb Vasc Biol. – 2010. – Vol. 30, N 9. – C. 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. Kapelouzou 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-κB (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., Heene-man 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., Gravallesse 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. Musculoskelet. 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.