

Использование биомаркеров фосфорно-кальциевого обмена для диагностики и риск-стратификации больных ишемической болезнью сердца

К.м.н. И.А. Шибанова, О.Н. Хрячкова

ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье на основании результатов отечественных и зарубежных экспериментальных и клинических исследований освещены современные представления о подходах к оценке риска при хронических формах ишемической болезни сердца (ИБС), связи основных биомаркеров метаболизма костной ткани (кальций, фосфор, паратиреоидный гормон, остеопонтин и остеопротегерин) с другими биологическими маркерами (системного воспалительного ответа, миокардиальной дисфункции и ишемического повреждения миокарда), с тяжестью проявлений коронарного атеросклероза и традиционными показателями, характеризующими сердечно-сосудистое здоровье (параметры липидного и углеводного гомеостаза, масса тела). В статье представлены перспективные возможности оценки риска у пациентов с ИБС на основании определения обобщаемых биологических маркеров метаболизма костной ткани. Необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки клинической и прогностической значимости данных показателей. Для обзорной статьи использованы доступные материалы из зарубежных библиотечных баз данных, таких как Library's MEDLINE/PubMed database.

Ключевые слова: атеросклероз, факторы риска, биомаркеры, метаболизм костной ткани, коронарная кальцификация, паратиреоидный гормон, остеопонтин, остеопротегерин.

Для цитирования: Шибанова И.А., Хрячкова О.Н. Использование биомаркеров фосфорно-кальциевого обмена для диагностики и риск-стратификации больных ишемической болезнью сердца // РМЖ. 2017. № 20. С. 1409–1414.

ABSTRACT

Use of biomarkers of phosphoric-calcium metabolism for the diagnosis and risk stratification of patients with coronary artery disease
Shibanova I.A., Hryachkova O.N.

Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

Based on the results of experimental and clinical studies the article reviews the modern insights into the approaches to the risk assessment in chronic forms of coronary artery disease, the relationship between the main biomarkers of bone tissue metabolism (calcium, phosphorus, parathyroid hormone, osteopontin and osteoprotegerin) and the other biological markers (systemic inflammatory response, myocardial dysfunction and ischemic myocardial damage), the severity of manifestations of coronary atherosclerosis and traditional indicators characterizing the cardiovascular health (parameters of lipid and carbohydrate homeostasis, body weight). The article presents perspectives of risk assessment in patients with coronary heart disease on the basis of determination of the bone tissue metabolism markers. Further clinical studies are needed to assess the clinical and prognostic significance of these indicators. The available materials from foreign library databases, such as Library's MEDLINE/PubMed database, were used in the review.

Key words: atherosclerosis, risk factors, biomarkers, bone metabolism, coronary calcification, parathyroid hormone, osteopontin, osteoprotegerin.

For citation: Shibanova I.A., Hryachkova O.N. Use of biomarkers of phosphoric-calcium metabolism for the diagnosis and risk stratification of patients with coronary artery disease // RMJ. 2017. № 20. P. 1409–1414.

Введение

Высокая распространенность атеросклероза и его острых форм остается основной причиной доминирования сердечно-сосудистых причин в структуре общей смертности в развитых странах [1]. Популяционные (традиционные) факторы риска (ФР) не всегда позволяют объяснить и прогнозировать вероятность развития того или иного патологического процесса. Так, классические ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): курение, артериальная гипертензия, нарушения липидного и углеводного обмена объясняют развитие атеросклероза примерно у половины пациентов с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС) [2].

Термин «биомаркер», позволяющий объективно оценить норму, патологический процесс или реакцию гомеостаза живого организма на терапевтическое вмешательство,

появился в 1980 г. [3, 4]. Биомаркеры оценивают в биологических средах – различных тканях и выделенных клетках организма, плазме или сыворотке крови. В настоящее время наиболее востребованными биологическими маркерами являются кардиоспецифичные биомаркеры повреждения кардиомиоцитов (МВ-фракция креатинфосфокиназы, тропонины, в т. ч. высокочувствительные), повышение уровня которых используется в клинике для диагностики некроза миокарда, оценки его тяжести и для выбора тактики ведения таких пациентов [5]. Другим примером активного использования биомаркеров является оценка тяжести сердечной недостаточности (СН) с помощью мозгового натрийуретического пептида или его предшественника (BNP, NTproBNP), повышение концентрации которых указывает на наличие и декомпенсацию миокардиальной дисфункции, а также применяется для оценки эффективности проводимого вмеша-

тельства [6]. Для пациентов с системным атеросклерозом, в т. ч. с ИБС, не теряет актуальность использование таких маркеров, как показатели липидного и углеводного метаболизма, креатинин крови, отражающие метаболические пути реализации традиционных ФР.

Однако при стабильных проявлениях ИБС использование мультимаркерного подхода для оценки тяжести и прогноза имеет свои ограничения. Так, эксперты Европейского общества кардиологов рекомендуют использовать оценку тропонинов только при подозрении на развитие острого коронарного синдрома (ОКС) [7]. У пациентов со стабильной стенокардией повышение в крови уровня тропонинов ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, однако у обычных (не высокочувствительных) тропонинов независимая прогностическая ценность для этого недостаточна [8]. Поэтому в отношении стабильной ИБС в современных клинических руководствах не рекомендуется оценка никаких иных биомаркеров, кроме определения липидов, глюкозы, гликированного гемоглобина и креатинина. Использование для оценки тяжести и прогноза высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и других биомаркеров воспаления для стратификации риска у пациентов со стабильными формами ИБС не является сегодня оправданным, хотя может обсуждаться у пациентов с наличием факторов сердечно-сосудистого риска для определения риска прогрессирования начальных форм атеросклероза. Использование BNP и NT-proBNP рекомендуется при ИБС в случае подозрения на наличие СН [8].

Таким образом, в настоящее время использование биологических маркеров для рискметрии пациентов с ИБС сводится только к использованию традиционных метаболических факторов (глюкоза, показатели функции почек, липидограмма). Вместе с тем факт возможного прогрессирования атеросклероза, развития острых сосудистых событий у пациентов, принимающих адекватную эффективную терапию статинами и препаратами, нормализующими углеводный обмен, подчеркивает ограниченность такого подхода и является стимулом к разработке новых направлений в оценке как риска развития атеросклероза, так и его прогрессирования. Кроме того, у пациентов с хронической ИБС значимое влияние на эти биомаркеры может оказывать коморбидный фон: ожирение, нарушение функции почек, выраженность отеков и проводимая терапия сопутствующих заболеваний [9].

Перспективным направлением становится поиск так называемых «новых» биомаркеров для стратификации риска, которые могли бы интегрально и стабильно отражать состояние гомеостаза сердечно-сосудистой и других систем в зависимости от возраста пациента. Основным требованием к появлению в клинической практике новых биомаркеров атеросклероза является необходимость проявлять чувствительность в отношении прогрессирования заболевания, даже если оно развивается в относительно небольшом участке артериального русла [10].

Вместе с тем направление науки, связанное с оценкой биомаркеров у пациентов с хронической ИБС, имеет свои ограничения. Так, известно, что клиническая значимость биомаркеров, чувствительных в отношении тяжести атеросклероза, зависит от многих условий: межиндивидуальных различий, отсутствия тканевой специфичности биомаркера, межлабораторных различий при определении, недостаточной аналитической чувствительности и точности измерения [11], а также от возраста пациентов, массы

тела, наличия почечной дисфункции, пола и этнической принадлежности больных.

Кроме того, прогрессирование атеросклероза может затрагивать несколько сосудистых бассейнов, при одинаковых проявлениях коронарной патологии может различаться степень проявлений некоронарного атеросклероза, что способно повлиять на интенсивность реакции биологического медиатора [12]. Теоретически это может ограничивать информативность использования биомаркера. Кроме того, существуют определенные трудности и с использованием стандартов приготовления биологических образцов и с их хранением, что также может оказывать влияние на результаты [10].

В последние годы большое число публикаций посвящено кальцинозу коронарных артерий (КА) как важному предиктору выявления атеросклероза [13]. Вопреки общепринятому мнению, кальциноз не является поздним проявлением атеросклероза [14]. Большинство атеросклеротических бляшек содержат микро- или макрокальцинаты, при этом небольшие отложения кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса. Выявление кальцификации КА с помощью методов визуализации развивалось на протяжении последних нескольких десятилетий и стало особенно точным с появлением новых технологий [15]. Выявление коронарного кальция является наиболее сильным предиктором последующих коронарных, в т. ч. смертельных, событий у бессимптомных лиц [16, 17]. Доказано, что как в молодой, так и в пожилой популяциях бессимптомных лиц оценка коронарного кальция выявляет пациентов высокого риска, нуждающихся в активной диагностике коронарного атеросклероза и последующем лечении [18]. В общей популяции высокий кальциевый индекс, оцененный с помощью компьютерной томографии (КТ), связан с большим риском развития сердечно-сосудистых смертельных событий [16].

Известно также, что кальцификация артерий является маркером старения. У многих людей в возрасте более 60 лет регистрируется увеличение площади кальциевых депозитов в аорте, створках аортального клапана, КА. Кальциноз аорты ведет к изменению ее податливости и эластичности, формированию гипертрофии левого желудочка и последующей СН [19]. При кальцификации аорты повышаются скорость пульсовой волны, систолическое и пульсовое давление. Кальцификация аортального клапана влечет за собой развитие аортального стеноза. В КА отложения кальция снижают вазодилататорные эффекты, меняют стабильность атеросклеротической бляшки. Существовавшее ранее представление о том, что кальцификация КА хранит от дестабилизации атеросклеротической бляшки [20, 21], в настоящее время оспаривается. На моделях мышей показано, что крупные кальциевые отложения также опасны в отношении разрыва бляшки и развития последующего инфаркта миокарда (ИМ) [22, 23]. Кроме того, путем использования метода внутрисосудистого ультразвука было показано, что даже микрокальцификация фиброзной «покрышки» атеросклеротической бляшки повышает напряжение и вызывает нестабильность бляшки [15].

Известно, что коронарный кальций – маркер интенсивности коронарного атеросклероза рассматривается как предиктор прогрессирования атеросклероза [24, 25]. Так, в исследовании P. Raggi et al. [26] показано, что у бессимптомных лиц оценка коронарного кальция позволила предсказать вероятность развития ИМ в течение

3 лет наблюдения, использование же традиционных показателей липидного обмена оказалось неэффективным в отношении прогноза. У пациентов с развившимися ИМ в течение этого времени наблюдения степень прогрессирования кальциноза КА была значимо больше, чем у больных без таковых.

Таким образом, кальцификация КА не может быть рассмотрена только с позиции финальной стадии атеросклероза, т. к. является атрибутом всех этапов развития данного процесса. Важность оценки кальциноза с позиции клиники и прогноза определяет актуальность исследования биомаркеров, отражающих процесс кальцификации как у пациентов с доклиническим атеросклерозом, так и у больных с подтвержденным коронарным атеросклерозом. В то же время клинико-прогностическая значимость коронарного кальциноза у пациентов с ИБС продолжает оставаться предметом научных дискуссий [27].

Биологические маркеры кальциноза артерий

Кальций и фосфор. Уровень кальция и фосфора строго регулируется в плазме крови, его колебания в организме здорового человека невелики. Поддержание нормального уровня этих элементов важно для образования костей, выполнения ряда сосудистых функций, других метаболических процессов и передачи внутриклеточных сигналов [28]. Нарушения гомеостаза кальция и фосфора прямо или косвенно коррелируют с различными скелетными, эндокринными и сердечно-сосудистыми расстройствами [29], при этом формируя два ведущих синдрома: резорбцию костной ткани и эктопическую кальцификацию. Ионизированный кальций свободно циркулирует в крови и составляет до 50% от всего кальция крови. Его уровень не зависит от количества белка крови, и этот кальций является физиологически активным. Как любые микронутриенты, кальций и фосфор необходимы организму в строго определенном количестве – в физиологических дозах. Основная часть фосфора (80%) находится в скелете, 20% – в скелетной мускулатуре и внутренних органах [30]. Фосфор влияет на процессы прямой и непрямой кальцификации. В клинической практике нарушения обмена кальция и фосфора чаще всего регистрируются при патологических состояниях, ассоциированных с нарушениями функций почек. Доказано, что у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) повышение уровня сывороточного кальция и фосфора связано с большей частотой ССЗ [31], коррелируя с кальцификацией артерий и фатальными сердечно-сосудистыми событиями [32]. Данные исследований показали, что нарушение гомеостаза кальция и фосфора участвует в патогенезе атеросклероза, особенно коронарного [33]. В исследовании W.C. Roberts et al. [34] проанализированы результаты вскрытия 18 пациентов с хронической гиперкальциемией. Авторы выявили у них выраженную кальцификацию КА. Было показано, что даже при нормальной функции почек высокий уровень кальция и фосфора ассоциируется с большей частотой сердечно-сосудистых событий. Так, по данным R. Jorde et al. [35], у мужчин среднего возраста сывороточная концентрация кальция является независимым прогностическим фактором сердечно-сосудистой заболеваемости. Данные M.J. Bolland et al. [36] о том, что пищевые добавки с кальцием повышают сердечно-сосудистый риск, особенно вероятность развития ИМ, увеличили интерес к связи кальция и фосфора с ССЗ. Однако механизмы, ответственные за кальци-

фикацию артерий, в т. ч. КА, у пациентов при сохранной функции почек до сих пор не ясны. Результаты исследования J. Oh et al. [37] показали, что сывороточный фосфор также способен повышать сосудистую кальцификацию, это явление может проявляться не только при наличии у пациентов ХБП. Известно, что при высоком уровне фосфора угнетается синтез 1,25-дигидроксивитамина D, а при его низком уровне повышается риск развития коронарной кальцификации [38]. Механизм, ответственный за сосудистую кальцификацию при увеличении в крови уровня фосфора, также до сих пор активно обсуждается. Повышенный уровень внутриклеточного кальция образует ядро апатитного депозита в соединении с фосфором. Непрямая кальцификация происходит посредством развития гиперпаратиреозидизма: длительное повышение уровня фосфора напрямую стимулирует синтез паратиреоидного гормона (ПТГ) и ведет к гиперплазии паратиреоидных желез, а ПТГ повышает базальный уровень внутриклеточного кальция. Кальцификация фосфатами кальция начинается с интимы сосудов и в последующем захватывает мышечный слой, формируя повышенную жесткость сосудов. В сердечной мышце также образуются очаги эктопических кальцификатов, что снижает сократительную функцию миокарда [39].

По мнению S. Jono et al. [40], при высоком уровне фосфора повреждается сосудистая стенка, увеличивается отложение минералов в гладкомышечных клетках, что может быть связано с большей экспрессией остеопонтина или снижением фактора-23 роста фибробластов [41]. Показано, что повышение уровня фосфора в крови коррелирует с увеличением толщины комплекса интима – медиа [42], жесткости артерий [43] и сердечно-сосудистой смертности [44]. Фосфат-зависимые гормоны (фактор-23 роста фибробластов, ПТГ и кальцитриол) также являются предикторами сердечно-сосудистой смертности в популяциях без заболеваний почек или верифицированных нарушений костного минерального обмена [45]. Результаты крупных эпидемиологических исследований подтверждают, что повышенные уровни фосфата и кальция в плазме крови увеличивают риск ИБС, инсульта и смертности [30]. Так, исследование ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), проводившееся в течение более 10 лет и включившее наблюдения за когортой из 15 700 человек, подтвердило, что повышенные уровни кальция и фосфата в плазме являются ФР этих заболеваний [46]. С другой стороны, те же крупномасштабные исследования свидетельствуют: избыток кальция – не единственный ФР атеросклероза. Исследование MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [47] включило наблюдения за когортой из 5880 участников 45–84 лет, каждый из которых прошел КТ аорты. ФР кальцификации аорты явились индекс массы тела, курение, использование липидснижающих и антигипертензивных препаратов. Действительно, степень накопления кальция на стенках аорты коррелировала со степенью тяжести стеноза. Однако у 13–18% пациентов были значимые стенозы (более 75%) и крайне низкая степень кальцификации аорты. Таким образом, связь между тяжестью стеноза и накоплением кальция в атеросклеротических бляшках далеко не очевидна.

Еще одним подтверждением мнения о том, что повышение уровня кальция и фосфора является важным, но не единственным ФР атеросклероза, является исследование S. Shin et al. [48]. Более 7,5 тыс. человек, средний возраст

которых составлял 52 года, скорость клубочковой фильтрации – более 60 мл/мин/1,73 м², подвергли КТ. Оценивали связь сывороточной концентрации кальция, фосфора и кальций-фосфорных продуктов с проявлениями кальцификации КА и наличием ИБС. Выяснилось, что повышение уровней кальция и фосфора прямо коррелировало со степенью кальцификации КА, но не было ассоциировано с наличием ИБС. Обсуждая причину такой закономерности, авторы пришли к выводу о том, что нарушения фосфорно-кальциевого обмена, действительно, коррелируют с выраженностью кальцификации КА. Однако у пациентов с ИБС далеко не все гемодинамически значимые стенозы являются кальцинированными. Разделение пациентов на группы с кальцинированными и некальцинированными атеросклеротическими бляшками подтвердило такую гипотезу.

Таким образом, изменения концентрации кальция и фосфора у пациентов с ХБП являются одним из ключевых механизмов кальцификации артерий, что требует мониторинга этих показателей у пациентов с данной патологией. Факт возможного участия нарушений гомеостаза кальция и фосфора в реализации атеросклеротического процесса у пациентов с нормальной функцией почек требует уточнения. До сих пор отсутствуют убедительные данные о том, что оценка содержания кальция и фосфора может быть полезна для выделения группы пациентов с высоким риском развития сосудистых событий при отсутствии нарушенной функции почек. По-видимому, повышение уровня кальция и фосфора является важным, но только дополнительным ФР развития и прогрессирования кальцификации артерий.

Паратиреоидный гормон синтезируется в околощитовидных железах, стимулом его секреции является снижение уровня кальция в крови. Гормон осуществляет свои эффекты через кости, почки, кишечник. ПТГ стимулирует секрецию остеобластами энзимов и интерлейкинов-1, -2, -6, под действием которых увеличивается количество остеокластов. Последние, в свою очередь, повышают резорбцию кости за счет высвобождения из нее кальция, который поступает в кровотока. В почках ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в канальцах, подавляет реабсорбцию фосфата и усиливает синтез активного витамина D₃ – 1,25(OH)₂D. Под действием ПТГ увеличивается всасывание кальция в кишечнике [49]. В многочисленных исследованиях доказана роль первичного гиперпаратиреоза (ГПТ) в патогенезе, клиническом течении и прогнозе различных ССЗ. Так, повышенный уровень ПТГ является предиктором развития ИБС, декомпенсации ХСН и увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности [50]. Кардиоваскулярные эффекты первичного ГПТ объясняются тем, что циркулирующий в крови ПТГ взаимодействует с ПТГ-рецепторами, расположенными в миокарде, гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов [51]. Также установлено, что повышенное содержание ПТГ в плазме ассоциировано с развитием метаболического синдрома [52].

Остеопонтин впервые описан в 1979 г., это цитокин костного матрикса, кислый фосфорилированный гликопротеин, продуцируемый макрофагами и фибробластами, активированными Т-лимфоцитами [19]. Остеопонтин широко представлен в эмбриональных тканях, в постнатальный период обнаруживается в достаточно низких концентрациях в почках, костной и эпителиальной тканях. Основ-

ная физиологическая функция остеопонтина – контроль биоминерализации путем ингибирования кальцификации костной ткани («остеопонтин» (от *osteo* – кость и *pons* – мост) – «мостик» между клетками и минералами). Остеопонтин способствует также резорбции кальцификатов посредством активации остеокластоподобных клеток, у животных с его отсутствием отмечают повышенную минерализацию и ломкость костей [53]. Остеопонтин является многофункциональным протеином, не только участвующим в процессах реконструкции костной ткани, но и занимающим важное место в продукции цитокинов, регулировании клеточной миграции, адгезии и дифференциации различных клеток, в т. ч. макрофагов, эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, лимфоцитов и фибробластов, проявляет про- и противовоспалительные качества. Кроме того, установлена ассоциация между содержанием остеопонтина, с одной стороны, и жесткостью сосудистой стенки, выраженностью кальцификации атеромы и стабильностью покрышки атеросклеротической бляшки, с другой [54]. Доказано, что остеопонтин принимает активное участие в атерогенезе, в частности, обеспечивая кальцификацию атеромы и стабильность покрышки бляшек. Уровень остеопонтина прямо коррелирует с риском развития стеноза артерии, тромбоза и выраженностью кальцификации атеромы [55].

В некоторых клинических исследованиях доказано, что концентрация остеопонтина прямо коррелировала с возрастом пациентов с атеросклерозом, уровнем С-реактивного белка и триглицеридов, а также значительно возрастала при опухолевом росте, метастазировании, мультифокальном атеросклерозе, ИМ, инсульте, СН, гипоксии, сахарном диабете, курении, ожирении, а также при восстановлении интимы после ангиопластики [55]. В исследовании O. Uz et al. впервые показали, что уровень остеопонтина в плазме крови прямо коррелировал с уровнем коронарного кальция, измеренного при проведении КТ [56]. Данные Y. Momiya et al. свидетельствуют, что уровень остеопонтина значительно коррелирует с числом пораженных КА (и менее – с количеством пораженных сегментов КА) и наличием атеросклероза аорты. Причем степень поражения аорты и общее число атеросклеротических бляшек в аорте имели меньшее значение. При этом проведенный авторами многофакторный анализ показал, что лишь атеросклероз аорты является независимым фактором, ассоциирующимся с уровнем остеопонтина. Авторы приведенного исследования утверждают, что уровень остеопонтина отражает в большей степени наличие атеросклероза аорты, чем атеросклероза КА [57]. В последние годы появились исследования, демонстрирующие важную роль остеопонтина в ремоделировании миокарда. Уникальностью этого биомаркера является отсутствие его экспрессии в миокарде в постнатальный период [58]. На модели ИМ было установлено, что остеопонтин накапливается практически исключительно в интерстициальной ткани после ее клеточной инфильтрации, достигая максимальных концентраций к 2–3-м сут постинфарктного периода [59]. Получены данные о существовании тесной взаимосвязи между экспрессией остеопонтина, с одной стороны, и тяжестью постинфарктной дилатации и систолической дисфункции левого желудочка – с другой [60]. S. Sakurabayashi-Kitade et al. [61] полагают, что остеопонтин является связующим звеном между провоспалительной активацией и нарушением релаксационной способности

миокарда, играющей важную роль в формировании и прогрессировании СН. В экспериментальных условиях F. Kramer et al. [62] установили, что содержание в плазме остеооптина, матриксной металлопротеиназы-2 и тканевого ингибитора металлопротеиназы тесно коррелирует с тяжестью СН. Аналогичные результаты были получены и в клинических условиях. Так, по данным S. Del Ry et al. [63], циркулирующий остеооптин идентифицируется в плазме крови больных с СН в концентрациях, тесно ассоциирующихся с тяжестью клинической картины заболевания и выраженностью цитокиновой активации. Также было установлено, что CD4+ Т-лимфоцитов способны экспрессировать на своей поверхности остеооптин пропорционально тяжести функционального класса СН по Нью-Йоркской классификации хронической сердечной недостаточности (NYHA). Более того, содержание в плазме крови CD4+ Т-лимфоцитов, экспрессирующих остеооптин, негативно коррелирует с величиной фракции выброса левого желудочка и позитивно – с концентрацией в плазме мозгового натрийуретического пептида – известного маркера неблагоприятного прогноза [64].

В целом, по мнению многих исследователей, остеооптин представляется одним из наиболее весомых кандидатов на роль маркера патологического сердечно-сосудистого ремоделирования.

Остеопротегерин относится к семейству рецепторов фактора некроза опухолей-альфа (TNF- α) и является непрямым ингибитором остеокластогенеза. Остеопротегерин экспрессируется остеобластами / стромальными клетками и функционирует как растворимый рецептор-«ловушка», который связывает и подавляет RANKL (лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа- β) и секретруется этими же клетками [13]. Остеопротегерин является ключевым модулятором костной резорбции путем связывания RANKL (мембранного белка-цитокина семейства факторов некроза опухоли) [65]. Его выраженный антирезорбтивный эффект ассоциируется с ослаблением процессов дифференцировки, созревания и активации зрелых остеокластов [66].

На ранних стадиях атеросклеротических поражений – стадии липидных полосок экспрессия остепротегерина и RANKL показана в эндотелиальных клетках, выстилающих полость сосудов. На стадии фиброатеромы он экспрессируется в сосудистых гладкомышечных клетках интимы в кромочных областях бляшек, а в фиброкальцифицированных бляшках – по границе костных структур и в клетках воспаления. Напротив, RANKL обнаруживался только в ассоциации с экстраклеточным матриксом, окружающим отложения кальция [67]. Остеопротегерин является модулятором кальцификации в стенке сосудов, что подтверждается тем, что у мышей с делецией его гена развивается кальцификация артерий в сочетании с остеопорозом и множественными переломами [68]. Наоборот, подкожное введение остепротегерина нелинейным мышам увеличивало у них костную массу [69]. Показано, что остепротегерин ингибирует активность щелочной фосфатазы в аорте и претовращает кальцификацию меди, возможно, благодаря иммуномодулирующему воздействию на умеренный воспалительный процесс в стенке сосуда [70].

Некоторые авторы [71] указывают на то, что уровень остепротегерина оказывается повышенным при быстро прогрессирующем остеопорозе, сопровождающемся увеличением вероятности переломов. Повышение его уровня

у больных с потерей костной ткани рассматривается авторами как компенсаторная реакция, направленная на торможение избыточной активности остеокластов. Результаты клинических и экспериментальных исследований, касающихся роли сосудистых маркеров кальцификации у пациентов с заболеванием периферических артерий, являются спорными, хотя большинство исследований указывают на положительную корреляцию между уровнем остепротегерина и наличием, тяжестью и прогрессированием заболеваний периферических артерий. Так, S. Kiechl et al. [72] выявили сильную положительную корреляцию между повышением уровня остепротегерина, атеросклерозом и сердечно-сосудистой смертностью. A. Esteghamati et al. [73] доказали, что его повышение является независимым фактором, ассоциированным с тяжестью ИБС. Это исследование также представляет показатель концентрации остепротегерина в качестве потенциального маркера в прогнозировании риска развития ИБС у женщин в течение ближайших нескольких лет жизни. Кроме того, остепротегерин показал значительную линейную ассоциацию с уровнем коронарного кальция и количеством вовлеченных сосудов.

Таким образом, остепротегерин является одним из важных маркеров сосудистой кальцификации. Однако результаты исследований крайне противоречивы. Данные экспериментальных работ однозначно свидетельствуют о том, что дефицит остепротегерина является атрибутом остеопороза и патологической кальцификации, в т. ч. артериальной. Данные же клинических исследований, наоборот, высокие уровни данного биологического маркера ассоциируют со степенью патологической кальцификации.

Результаты данных многочисленных экспериментальных и ряда клинических исследований свидетельствуют о роли многих других биологических агентов в процессе деминерализации костной ткани и патологической кальцификации артерий. К таким маркерам можно отнести остеокальцин, кальцитонин, катепсин, инсулин, половые гормоны и многие другие [13]. Это многообразие исследований и подходов к оценке данного процесса, является, с одной стороны, свидетельством сложности и многоликости обсуждаемой проблемы, с другой – отражением разношерстности имеющихся данных.

Безусловно, поиск новых механизмов, ответственных за развитие и прогрессирование атеросклероза, актуален. Кальцификация КА, которая, в свою очередь, тесно связана с метаболизмом костной ткани, возможно, является одним из направлений, развитие которого сможет помочь в определении наиболее важных диагностических критериев тяжести и прогноза ИБС, а выявление наиболее чувствительных биологических маркеров патологической кальцификации КА – явиться основой не только риск-стратификации течения ИБС, но и поиска новых эффективных мер профилактики и лечения данного патологического состояния.

Литература

1. Гарганеева А.А., Округин С.А., Ефимова Е.В., Борель К.Н. «Регистр острого инфаркта миокарда» как информационная популяционная система оценки эпидемиологической ситуации и медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда // Сердце. 2013. Т. 12. № 1. С. 37–41 [Garganeeva A.A., Okrugin S.A., Efimova E.A., Borel K.N. «Register of acute myocardial infarction» as information population system of evaluation of epidemiological situation and medical care of patients with acute myocardial infarction // Serdce. 2013. Vol. 12. № 1. P. 37–41 (in Russian)].
2. Yla-Herttuala S., Bentzon J. F., Daemen M. Stabilization of atherosclerotic plaques: an update // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. P. 3251–3258.
3. Sherwood M.W., Newby L.K. High-sensitivity troponin assays: evidence, indications, and reasonable use [Electronic Resource] // J. Am. Heart Assoc. 2014. Vol. 3.

- p. e000403. URL: <http://jaha.ahajournals.org/content/3/1/e000403.full> (date accessed: 25.12.2015).
4. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Biomarkers Definitions Working Group // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 69. P. 89–95.
 5. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. № 3. P. 267–315.
 6. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2013. Т. 14. № 7. С. 379–472 [Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. Nacionalnye rekomendacii OSSN, RKO i RNMOТ po diagnostike i lecheniju HSN (4-j pere-smotr) // Serdechnaja nedostatochnost. 2013. Vol. 14. № 7. S. 379–472 (in Russian)].
 7. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. P. 2569–2619.
 8. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. P. 2949–3003.
 9. Francis G.S. Critical evaluation of natriuretic testing in heart failure // *JACC.* 2016. Vol. 67. P. 330–337.
 10. Hoefler I.E., Steffens S., Ala-Korpela M. Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36. № 39. P. 2635–2642.
 11. Omland T., de Lemos J.A., Sabatine M.S. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 2538–2547.
 12. Chaturvedi N., Coady E., Mayet J. Indian Asian men have less peripheral arterial disease than European men for equivalent levels of coronary disease // *Atherosclerosis.* 2007. Vol. 193. P. 204–212.
 13. Барбараш О.Л., Лебедева Н.Б., Коков А.Н. и др. Связь биохимических маркеров метаболизма костной ткани, остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца // *Атеросклероз.* 2015. Т. 11. № 2. С. 5–13 [Barbarash O.L., Lebedeva N.B., Kokov A.N. i dr. Svjaz' biohimicheskikh markerov metabolizma kostnoj tkani, osteopenicheskogo sindroma i koronarnogo ateroskleroza u muzhchin so stabil'noj ishemicheskoj bolezni'ju serdca // Ateroskleroz. 2015. Vol. 11. № 2. S. 5–13 (in Russian)].
 14. Кашталал В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. «Новый» патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. Общие факторы формирования и прогрессирования // *Атеросклероз.* 2016. Т. 12. № 4. С. 68–78 [Kashtalal V.V., Hryachkova O.N., Barbarash O.L. «Novyj» patologicheskij kontinum: gipogonadizm, osteoporoz i kal'cinirujushhij ateroskleroz. Obshhie faktory formirovaniya i progressirovaniya // Ateroskleroz. 2016. 2016. Vol. 12. № 4. S. 68–78 (in Russian)].
 15. Кашталал В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. Клиническая значимость коронарной кальцификации для оценки сердечно-сосудистого риска // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2016. № 1. С. 5–14 [Klinicheskaja znachimost' koronarnoj kal'cifikacii dlja ocenki serdechno-sosudistogo riska // Ateroskleroz i dislipidemii. 2016. № 1. S. 5–14 (in Russian)].
 16. Detrano R., Guerci A.D., Carr J.J. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. P. 1336–1345.
 17. Yeboah J., Young R., McClelland R.L. Utility of nontraditional risk markers in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 67. № 2. P. 139–147.
 18. Hecht H.S. Coronary artery calcium scanning past, present, and future // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2015. Vol. 8. № 5. P. 579–596.
 19. Demer L.L., Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease // *Circulation.* 2008. Vol. 117. № 22. P. 2938–2948.
 20. Beckman J.A., Ganz J., Creager M.A. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001. Vol. 21. P. 1618–1622.
 21. Huang H., Virmani R., Younis H. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques // *Circulation.* 2001. Vol. 103. P. 1051–1056.
 22. Orita Y., Yamamoto H., Kohno N. Role of osteoprotegerin in arterial calcification: development of new animal model // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. Vol. 27. P. 2058–2064.
 23. Luo G., Ducey P., McKee M.D. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein // *Nature.* 1997. Vol. 386. P. 78–81.
 24. Folsom A.R., Kronmal R.A., Detrano R.C. Coronary artery calcification compared with carotid intima media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. P. 1333–1339.
 25. Shemesh J., Morag-Koren N., Goldbourt U. Coronary calcium by spiral computed tomography predicts cardiovascular events in high-risk hypertensive patients // *J. Hypertens.* 2004. Vol. 22. P. 605–610.
 26. Raggi P., Callister T.Q., Shaw L.J. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. P. 1–7.
 27. Барбараш О.Л., Кашталал В.В., Зыков М.В. и др. Связь концентрации остеопонтина с тяжестью коронарного атеросклероза и остеопенического синдрома у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2016. № 4. С. 40–48 [Barbarash O.L., Kashtalal V.V., Zykov M.V., i dr. Svjaz' koncentracii osteopontina s tjazhest'ju koronarnogo ateroskleroza i osteopenicheskogo sindroma u muzhchin so stabil'noj ishemicheskoj bolezni'ju serdca // Ateroskleroz i dislipidemii. 2016. № 4. P. 40–48 (in Russian)].
 28. Barbarash O.L., Lebedeva N.B., Kokov A.N. et al. Decreased Cathepsin K Plasma Level may Reflect an Association of Osteopenia/osteoporosis with Coronary Atherosclerosis and Coronary Artery Calcification in Male Patients with Stable Angina // *Heart, Lung and Circulation.* 2016. xx:1-7. 1443-9506/04/\$36.00. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.02.002>.
 29. Hagstrom E., Lundgren E., Mallmin H. Positive effect of parathyroidectomy on bone mineral density in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism // *J. Intern. Med.* 2006. Vol. 259. P. 191–198.
 30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Ощепкова Е.В. Возможна ли профилактика атеросклероза препаратами кальция и витамина D3? // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 53. С. 48–54 [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Osshepkova E.V. Vozmozhna li profilaktika ateroskleroza preparatami kal'cija i vitamina D3? // Jekfektivnaja farmakoterapija. 2011. № 53. S. 48–54 (in Russian)].
 31. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. Vol. 31. № 4. P. 607–617.
 32. Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 520–528.
 33. Tomiyama C., Higa A., Dalboni M.A. The impact of traditional and non-traditional risk factors on coronary calcification in pre-dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 2464–2471.
 34. Roberts W.C., Waller B.F. Effect of chronic hypercalcemia on the heart. An analysis of 18 necropsy patients // *Am. J. Med.* 1981. Vol. 71. P. 371–384.
 35. Jorde R., Sundsfjord J., Fitzgerald P., Bonna K.H. Serum calcium and cardiovascular risk factors and diseases: the Tromso study // *Hypertension.* 1999. Vol. 34. P. 484–490.
 36. Bolland M.J., Grey A., Avenell A. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis [Electronic Resource] // *BMJ.* 2011. Vol. 342. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d2040> (date accessed: 22.11.2015).
 37. Oh J., Wunsch R., Turzer M. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure // *Circulation.* 2002. Vol. 106. P. 100–105.
 38. Watson K.E., Abrolat M.L., Malone L.L. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification // *Circulation.* 1997. Vol. 96. P. 1755–1760.
 39. Иванов Д.Д. Минеральный обмен при хронической болезни почек // *Почки.* 2012. № 2. С. 58–65 [Ivanov D.D. Mineral'nyj obmen pri hronicheskoj bolezni'ju pochek // Pochki. 2012. № 2. S. 58–65 (in Russian)].
 40. Jono S., McKee M.D., Murray C.E. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification // *Circ. Res.* 2000. Vol. 87. P. 10–17.
 41. Kuro-o M. Klotho and the aging process // *Korean J. Intern. Med.* 2011. Vol. 26. № 2. P. 113–122.
 42. Onufrak S.J., Bellasi A., Shaw L.J. Phosphorus levels are associated with subclinical atherosclerosis in the general population // *Atherosclerosis.* 2008. Vol. 199. № 2. P. 424–431.
 43. Ix J.H., De Boer I.H., Peralta C.A. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4. P. 609–615.
 44. Dhingra R., Sullivan L.M., Fox C.S. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. № 9. P. 879–885.
 45. Ellam T.J., Chico T.J. Phosphate: the new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease // *Atherosclerosis.* 2012. Vol. 220. № 2. P. 310–318.
 46. Foley R.N., Collins A.J., Ishani A., Kalra P.A. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am. Heart J.* 2008. Vol. 156. № 3. P. 556–563.
 47. Owens D.S., Katz R., Takasu J. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Am. J. Cardiol.* 2010. Vol. 105. № 5. P. 701–708.
 48. Shin S., Kim K.J., Chang H.J. Impact of serum calcium and phosphate on coronary atherosclerosis detected by cardiac computed tomography // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. № 22. P. 2873–2881.
 49. Maldonado N., Kelly-Arnold A., Vengrenyuk Y. A mechanistic analysis of the role of microcalcifications in atherosclerotic plaque stability: potential implications for plaque rupture // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012. Vol. 303. P. 619–628.
 50. Lumachi F., Ermani M., Luisetto G. Relationship between serum parathyroid hormone, serum calcium and arterial blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism: results of a multivariate analysis // *Eur. J. Endocrinol.* 2002. Vol. 146. P. 643–647.
 51. Andersson P., Rydberg E., Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease: a review // *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25. P. 1776–1787.
 52. Chiu K.C., Chuang L.M., Lee N.P. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level // *Metabolism.* 2000. Vol. 49. P. 1501–1505.
 53. Ohmori R., Momiyama Y., Taniguchi H. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease // *Atherosclerosis.* 2003. Vol. 170. № 2. P. 333–337.
 54. Takahashi F., Kumasaka T., Nagaoka T. Osteopontin expression in pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by gastric carcinoma // *Pathol. Int.* 2009. Vol. 59. № 10. P. 752–756.
 55. Schoenhagen P. Osteopontin, coronary calcification, and cardiovascular events: future diagnostic and therapeutic targets // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. № 7. P. 766–767.
 56. Uz O., Karde o lu E., Yi iner O. The relationship between coronary calcification and the metabolic markers of osteopontin, fetuin-A, and visfatin // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2009. Vol. 37. P. 397–402.